

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

EVALUACIÓN DEL TIEMPO EN RANGO TERAPÉUTICO EN ADULTOS MAYORES DE 60 AÑOS EN ANTICOAGULACIÓN CRÓNICA CON WARFARINA POR FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR, EN LA CLÍNICA DE ANTICOAGULADOS DEL HOSPITAL NACIONAL DE GERIATRÍA Y GERONTOLOGÍA DE JULIO DEL 2018 A AGOSTO DEL 2019, COSTA RICA.

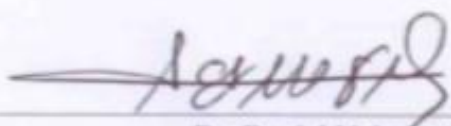
Tesis sometida a la consideración del la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas para optar al grado y título de Médico Especialista en Geriatria y Gerontología

DRA. GLORIANA NAVARRO UMAÑA

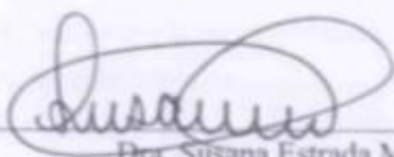
Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Geriatria y Gerontología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Geriatria y Gerontología"



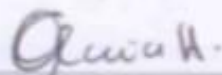
Dr. Daniel Valerio Aguilar
**Director del Programa de Posgrado
en Geriatria y Gerontología**



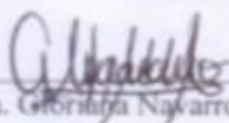
Dra. Susana Estrada Montero
Directora de tesis



Dra. Isabel Barrientos Calvo
Lectora



Dra. Victoria Arguedas Astúa
Lectora



Dra. Gloria Navarro Umaña
Sustentante

Tabla de contenidos

Resumen	V
Lista de Tablas.....	VI
Lista de gráficos.....	VII
Lista de abreviaturas.....	VIII
Capítulo I	1
1.1. Introducción.....	1
1.2. Justificación.....	5
Capítulo II. Marco teórico	6
2.1. Generalidades de la fibrilación auricular	6
2.2. Mecanismos que conducen a la fibrilación auricular	8
2.3. Diagnóstico de fibrilación auricular	9
2.4. Clasificación de Fibrilación auricular	10
2.5. Predicción del riesgo de ECV.....	11
2.6. Predicción del riesgo de sangrado en FA.....	13
2.7. Terapia para prevención de ECV	15
2.8. Anticoagulantes orales directos	18
2.8.1. Apixaban	21
2.8.2. Dabigatrán.....	25
2.8.3. Edoxaban	30
2.8.4. Rivaroxaban.....	31
2.9. Warfarina	35
2.9.1. Mecanismo de acción.....	35
2.9.2. Relación con ECV y sangrado	36
2.9.3. Interacciones farmacológicas de la warfarina	39
2.10. Manejo de los episodios de sangrado en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales.....	43
2.12. Tiempo en rango terapéutico.....	54
2.12.1. Cálculo y valores de corte	56
2.12.2. Factores que alteran o predicen un TRT anormal	59
2.13. Función de las clínicas de anticoagulación	64

Capítulo III. Objetivos.....	66
3.1. Objetivo general.....	66
3.2. Objetivos específicos.....	66
Capítulo IV. Metodología.....	67
4.1. Tipo de estudios	67
4.2. Diseño del estudio	67
4.2.1 Criterios de inclusión de los participantes	68
4.2.2. Criterios de exclusión de los participantes.....	68
4.3. Descripción de variables	68
4.3.1. Variables cualitativas.....	69
4.3.2. Variables cuantitativas.....	69
4.4. Análisis estadístico.....	70
Capítulo V. Discusión de resultados	71
5.1. Resultados de datos y análisis estadísticos.....	71
5.2. Perfil sociodemográfico y clínico.....	72
5.3. Tiempo en rango terapéutico	79
5.3.1. Correlación del TRT con fármacos.....	82
5.3.2. Correlación del TRT según riesgo de sangrado	84
5.3.3. Correlación del TRT con enfermedades crónicas	86
Capítulo VI. Conclusiones	90
Capítulo VII. Recomendaciones y limitaciones.....	92
7.1 Recomendaciones	92
7.2. Limitaciones.....	93
Bibliografía	95
Anexos	107
Anexo 1. Hoja de recolección de datos	107
Anexo 2. Carta de revisión filológica.....	109

Resumen

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más común y el riesgo de presentarla aumenta con la edad. La presencia de esta arritmia aumenta de 5 a 7 veces el riesgo de presentar un evento cerebrovascular isquémico por causa cardioembólica, el cual asocia mayor discapacidad, mortalidad y recurrencia. El evento cerebrovascular tiene un gran impacto tanto en la calidad de vida como la funcionalidad, por lo que la prevención de estos eventos es prioritaria.

Los eventos trombóticos secundarios por fibrilación auricular pueden ser prevenidos de manera eficaz con tratamiento anticoagulante oral, tanto con antagonistas de vitamina K como anticoagulantes orales directos. Para obtener beneficio del tratamiento con warfarina se debe de obtener un tiempo en rango terapéutico (TRT) al menos de 65% o más para reducir tanto el riesgo trombótico como de sangrado.

En la clínica de anticoagulados del Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología (HNGG) los pacientes reciben tratamiento con warfarina. El presente estudio se realizó con el objetivo de conocer el TRT de la población de julio del 2018 a agosto del 2019.

Para llevarlo a cabo se realizó un estudio retrospectivo observacional descriptivo de revisión de expedientes, analizando la información de los pacientes de 60 años o más en control en la clínica de anticoagulados según la base de datos del archivo del HNGG con el diagnóstico de FA. Posterior a clasificar según criterios de inclusión y exclusión se recolectaron datos de 98 pacientes con respecto a edad, escolaridad, comorbilidades, fármacos, riesgo de sangrado a través del puntaje HAS-BLED, riesgo trombótico a través del puntaje CHA₂DS₂VASc y TRT a través del método de Rosendaal; para determinar alguna relación estadística entre las variables y el TRT subóptimo.

La mayoría de los sujetos se encontraban en el rango de edad de 75 años y más, con predominio de género femenino, y con una escolaridad de primaria completa o menor.

El 72.4% presentó 2 o más comorbilidades siendo la hipertensión arterial la más frecuente, y 78 sujetos utilizaban 2 o más tratamientos concomitantes conocidos por presentar interacción con warfarina. Al inicio de la anticoagulación la mayoría de los pacientes (77 sujetos) presentaban un alto riesgo de sangrado y un riesgo trombótico leve. El TRT promedio fue de 52.24 ± 22.63 , únicamente el 29.6% de los pacientes presentaron un TRT óptimo. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el TRT y la edad, donde a mayor edad mayor prevalencia de TRT subóptimo; TRT y presencia de insuficiencia cardíaca o enfermedad arterial, en donde la presencia de alguna de estas patologías se relaciona con TRT subóptimo. No se encontró ninguna relación estadística con respecto al TRT según el riesgo trombótico, riesgo de sangrado, fármacos utilizados y otras patologías.

Con este estudio se logra describir por primera vez el TRT del adulto mayor en la clínica de anticoagulados del HNGG, lo que permite conocer las características de la población y a su vez la calidad de anticoagulación.

Lista de Tablas

Tabla 1. Clasificación de fibrilación auricular	10
Tabla 2. Características Sociodemográficas y clínicas de pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por fibrilación auricular no valvular, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG. Julio 2018 - agosto 2019.....	77
Tabla 3. Pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por FANV, atendidos en la clínica de anticoagulados del HNGG, según grupo de fármaco utilizado.....	79
Tabla 4. Pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por FANV, en la clínica de anticoagulados del HNGG, por cantidad de fármacos utilizados, según TRT.	83
Tabla 5. Pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por FANV, atendidos en la clínica de anticoagulados del HNGG, por TRT, según patología registrada. Julio 2018 - agosto 2019.	88

Lista de gráficos

Gráfico 1. Pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina con FANV, atendidos en la Clínica de anticoagulados del HNGG, según riesgo de sangrado. Julio- agosto 2019.	78
Gráfico 2. Pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por FANV, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según patologías registradas. Julio 2018- agosto 2019.....	78
Gráfico 3. Pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por FANV, atendidos en la clínica de anticoagulados del HNGG, según TRT. Julio 2018. Agosto 2019. (Distribución porcentual).....	81
Gráfico 4. Pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por FANV, atendidos en la clínica de anticoagulados del HNGG, por grupo de edad, según TRT. Julio 2018- agosto 2019. (En valores absolutos).....	82
Gráfico 5. Pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por FANV, en la clínica de anticoagulados del HNGG, por cantidad de fármacos utilizados, según TRT. Julio 2018- agosto 2019.	84
Gráfico 6. Paciente de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por FANV, atendidos en la clínica de anticoagulados del HNFF, por riesgo de sangrado 1/ según TRT. Julio 2018- agosto 2019. (En valor absoluto).....	86
Gráfico 7. Patologías registradas en pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por FANV con TRT subóptimo, atendidos en la clínica de anticoagulados del HNGG. Julio 2018- agosto 2019. (En porcentaje).....	89

Lista de abreviaturas

FA: fibrilación auricular

ECV: evento cerebrovascular

AVK: antagonistas de vitamina K

NOAC: no antagonistas de vitamina K

ICT: isquemia cerebral transitoria

INR: razón normalizada internacional

TRT: tiempo en rango terapéutico

FANV: fibrilación auricular no valvular

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FEV1: volumen espiratorio en el primer segundo

EHS-AF: Euro Heart Survey on atrial Fibrillation

EKG: electrocardiograma

ESC: Sociedad Europea de cardiología

EHRA: Asociación Europea del ritmo del corazón

ISTH: Sociedad internacional de trombosis y hemostasis

DOACs: anticoagulantes orales directos

RR: riesgo relativo

ACOs: anticoagulantes orales

HIC: hemorragia intracraneal

AHA: american heart asociation

P-gp: glucoproteína de permeabilidad

CYP3A4: citocromo P450 3A4

ARISTOTLE: apixaban para la reducción en ECV y otros eventos tromboembólicos en fibrilación auricular

AEC: aclaramiento endógeno de creatinina

RE-LY: evaluación aleatorizada a largo plazo de la terapia anticoagulante

BID: dos veces al día

FT: factor tisular

TGI: tracto gastrointestinal

ECT: tiempo de coagulación de ecarina

ENGAGE-TIMI 48: anticoagulación efectiva con factor Xa de próxima generación en fibrilación auricular- trombolisis en infarto de miocardio 48

Rocket-AF: rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation

TP: tiempo protrombina

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

AAS: ácido acetilsalicílico

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

TTPa: tiempo parcial de tromboplastina activada

TT: tiempo de trombina

PER977: ciparatang

RE-VERSE AD: efecto de reversión del idarucizumab en dabigatran activo

PFC: plasma fresco congelado

CCP: concentrado de complejo protrombínico

BAFTA: tratamiento de la Fibrilación Auricular del adulto mayor en Birmingham

NNT: número necesario a tratar

EORP-AF: programa de fibrilación auricular euro-observacional

TVP: trombosis venosa profunda

ACTIVE W: estudio en FA con Clopidogrel e irbesartan para prevención de eventos vasculares

HNGG: Hospital nacional de geriatría y gerontología

Capítulo I

1.1. Introducción.

La Fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más común y la prevalencia es dependiente de la edad. Es conocida como una carga en aumento para los sistemas de salud debido al envejecimiento poblacional y a la mejoría en la sobrevida de algunas enfermedades como la cardiopatía isquémica. Tiene una prevalencia del 9% en mayores de 80 años, por lo que la población adulta mayor es de la más afectada con esta patología. Los sujetos que la presentan asocian un riesgo 5 a 7 veces mayor de presentar un evento cerebrovascular (ECV) isquémico por causa cardioembólica en comparación a la población en general. El ECV secundario a FA asocia mayor gravedad, fatalidad y discapacidad permanente con tasas de recurrencia más altas en comparación con los de otra causa (1,2).

El ECV isquémico cardioembólico puede prevenirse eficazmente con tratamiento anticoagulante oral, utilizando fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK) como la warfarina; o no antagonistas de vitamina K (NOAC) como el Dabigatrán, Rivaroxaban, Apixaban o Edoxaban. El manejo del tratamiento antitrombótico en el adulto mayor es un reto por múltiples razones, entre ellas el aumento del riesgo trombótico en esta población, al igual que el riesgo de sangrado, la alta asociación de la multimorbilidad y la polifarmacia, lo cual predispone a un aumento de las interacciones con el tratamiento anticoagulante (1,2).

Para determinar el uso de anticoagulantes para prevención de ECV en pacientes con FA se debe de evaluar el riesgo tromboembólico y de sangrado. Para el riesgo tromboembólico se recomienda utilizar la escala CHA₂DS₂VASc, la cual toma en cuenta edad, presencia de diabetes mellitus, antecedente de ECV previo o isquemia cerebral transitoria (ICT), falla cardíaca congestiva, enfermedad vascular y sexo. Los pacientes de bajo riesgo serán aquellos con un puntaje de cero en pacientes masculinos y 1 en pacientes femeninas. Dentro de la escala para evaluar el riesgo de sangrado, la más utilizada es el puntaje HAS-BLED, tomando en consideración los antecedentes de hipertensión arterial, alteración de la función renal y hepática, ECV, historia o predisposición de sangrado, razón normalizada internacional (INR por sus siglas en inglés) lábil, edad y uso de otras drogas o alcohol concomitante. El uso más importante de este puntaje es para identificar factores de riesgo potencialmente modificables. Un alto puntaje, traducido como alto riesgo de sangrado, no debe de utilizarse como la base para posponer el inicio de la terapia anticoagulante (1,3).

El beneficio de los AVK es evidente en la población adulta mayor; sin embargo, para obtener el beneficio, el tiempo en rango terapéutico (TRT) debe de ser al menos de 65% o más, encontrando en la literatura que un 50% de la población mayor con warfarina presenta un TRT subóptimo. El TRT subóptimo se relaciona con un aumento de episodios tromboembólicos como ECV isquémicos y a un aumento en los episodios de sangrado tanto intracraneal como extracraneal. Un TRT adecuado es difícil de obtener en la práctica clínica, y algunos de los factores determinantes se han incorporado en el puntaje SAME-TT2R2. Estos pacientes deben de ser objeto de una revisión con mayor regularidad con

intervenciones educativas o el uso de NOACs (3,4). Se podría considerar el uso de NOACS en aquellos pacientes en los que se identifique un TRT<65% (3,5).

Se ha demostrado que los NOACs son al menos tan efectivos como la Warfarina para prevención de ECV en pacientes con FA no valvular (FANV), además, asociados con menor cantidad de eventos de sangrado que amenacen la vida, por lo que deben de preferirse sobre la Warfarina en la población adulta mayor. Sin embargo, aún bajo un control cuidadoso, el uso de anticoagulantes orales se ha asociado a 0.3-0.5% en aumento de riesgo de sangrado mayor por año en comparación con controles. Estos porcentajes podrían ser aún mayores en la práctica clínica (1,6).

En la población adulta mayor se ha identificado que un TTR <40% no confiere ningún beneficio en la supervivencia. En un estudio realizado por A. Porter et al, en mayores de 80 años anticoagulados con warfarina por FANV, se documentó que el TTR en esta población es extremadamente bajo. Esto expone a los pacientes a un riesgo significativo, tanto de sangrado como de ECV isquémico. Por lo tanto, se debería de considerar el uso de anticoagulantes orales más nobles en esta población. Además, estos pacientes representan mayores gastos relacionados a cuidados de salud, a sangrado y a ECV isquémico (7,8).

En los años recientes, los anticoagulantes orales directos han demostrado, en algunos casos, mejores resultados en comparación con VKA en términos de reducción de mortalidad, eventos embólicos y de sangrado, o al menos con resultados no inferiores. Las recomendaciones actuales de las guías para la práctica clínica son inconsistentes: algunas consideran el uso de NOACs como primera línea, mientras otros los consideran

similares a VKA. Sin embargo, concuerdan en que los NOACs deben de ser prescritos en pacientes que no deseen someterse a monitoreo de rutina, o en aquellos en quienes, pese a un control estricto, no se obtenga una anticoagulación adecuada (9).

1.2. Justificación

La presente investigación se realizó en pacientes mayores de 60 años anticoagulados con warfarina por fibrilación auricular no valvular para determinar el tiempo en rango terapéutico, medida que es ampliamente validada para determinar la calidad del tratamiento anticoagulante. Niveles subóptimos se han asociado con un inadecuado control, lo cual aumenta el riesgo de episodios trombóticos y de sangrado. Se desea conocer esta medida en la población adulta mayor que basalmente ya asocia mayor riesgo para estas complicaciones, y que por diversos factores asocian mayor dificultad para alcanzar el TRT meta.

El TRT es importante de determinar en todo paciente anticoagulado con warfarina, ya que aquel que no logre niveles óptimos pese a una adecuada adherencia y control, podrían considerarse candidatos para el uso de los anticoagulantes orales directos. Este año se realizó una investigación del TRT en población general a nivel nacional, sin embargo, no existe ningún estudio a nivel nacional en la población mayor de 60 años en el que se describa el TRT ni sus asociaciones de riesgo para niveles subóptimos. Por lo cual, es importante conocer para optimizar el manejo farmacológico y disminuir el riesgo de complicaciones.

Capítulo II. Marco teórico

2.1. Generalidades de la fibrilación auricular

En el 2010, el número estimado de pacientes con FA en todo el mundo era de 33.5 millones, de ellos la mayoría hombres; sin embargo, por la mayor esperanza de vida en las mujeres las cifras se igualan, con mayor incidencia en países desarrollados. En Europa y Estados Unidos, 1 de 4 adultos la presenta. Se prevé que, para el 2030, la prevalencia de FA será del 3% en mayores de 20 años, con mayor prevalencia en adulto mayor; principalmente aquellos con hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria, valvulopatía, obesidad, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica. Se ha observado que aquellos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tienen mayor riesgo de presentar FA cuanto menor volumen espiratorio en el primer segundo (FEV_1), incrementado hasta 2.5 veces en aquellos con $FEV_1 < 60$ (10–12).

La fibrilación auricular es un trastorno del ritmo grave y el más común, que se presenta en pacientes con cardiopatía estructural y comorbilidades asociadas. Su prevalencia es edad dependiente, por lo que los adultos mayores asocian mayor riesgo de FA y ECV isquémicos, incrementando de 0.1% en personas menores de 55 años a 9% en mayores de 80 años. Se asocia a un deterioro de la clase funcional y con aumento de hasta 5 veces del riesgo de evento cerebrovascular y eventos tromboembólicos. Hasta el 30% de los eventos cerebrovasculares se deben a esta arritmia, que en muchas ocasiones una fibrilación auricular silente (1,13–15)

Las mujeres con FA y factores de riesgo adicionales de ECV (principalmente edad avanzada), tienen mayor riesgo de sufrir ECV en comparación a los hombres, incluso en aquellas anticoaguladas con warfarina. Estas presentan un curso clínico más desfavorable con diferencias significativas en cuanto a la gravedad del ictus secundario a FA, mortalidad intrahospitalaria y a secuelas invalidantes, según lo observado en el Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation (EHS-AF por sus siglas en inglés), en donde las mujeres dentro del estudio eran de mayor edad y asociaban mayor comorbilidad cardiovascular. En el estudio CARDIOTENS se observó una mayor prevalencia de FA en mujeres, ya que presentaban con mayor frecuencia insuficiencia cardíaca o eventos isquémicos; además, en otro estudio se encontró que las mujeres consultaban de manera más frecuente por palpitaciones en comparación con hombres (10,12,16).

La fibrilación auricular constituye un factor predictivo independiente de mortalidad, duplicando el riesgo en quienes la presentan. Asocia un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes ya que se vincula con diversos fenómenos como alteraciones hemodinámicas como palpitaciones, debilidad, reducción en la capacidad de esfuerzo; mayor número de hospitalizaciones, desarrollo de insuficiencia cardíaca y fenómenos arteriales tromboembólicos. Los eventos cerebrovasculares cardioembólicos relacionados con la FA a menudo son más graves, fatales y asociados a una mayor discapacidad permanente con tasas de recurrencia más altas que los provocados por otras etiologías (15).

2.2. Mecanismos que conducen a la fibrilación auricular

Diferentes factores externos como lo son la hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, y envejecimiento, inducen un proceso lento pero progresivo de remodelado estructural en las aurículas. Esto produce una activación de fibroblastos con aumento de los depósitos de tejido conectivo y fibrosis, además de infiltración grasa en las aurículas, en conjunto con infiltrados inflamatorios que generan hipertrofia de los miocitos y necrosis tisular. El remodelado estructural produce disociación eléctrica entre los haces musculares, y una conducción eléctrica heterogénea, favoreciendo un fenómeno de reentrada y la perpetuación de la FA. La fibrilación auricular causa un acortamiento del período refractario auricular por una regulación a la baja de la corriente de entrada de calcio y al alza de las corrientes rectificadoras de entrada de potasio. A diferencia de la fibrilación auricular, en la cardiopatía estructural se tiende a prolongar el período refractario auricular. Esto explica la heterogeneidad de los mecanismos que generan la FA (12,17).

Los cambios funcionales y estructurales en el miocardio auricular y la estasis sanguínea generan un medio protrombótico, sumado a la expresión de factores protrombóticos en la superficie endotelial por daño miocárdico que desencadena la activación de plaquetas y de células inflamatorias. La activación del sistema de coagulación podría explicar parcialmente por qué la FA confiere un riesgo a largo plazo de ECV cardioembólico (12,18).

2.3. Diagnóstico de fibrilación auricular

Para el diagnóstico de la FA se requiere de monitorización electrocardiográfica del ritmo cardíaco en el que se documente intervalos R-R irregulares y ondas P indistinguibles o no definidas. Si esto se mantiene por al menos 30 segundos se considera diagnóstico (12).

Los pacientes con FA pueden ser sintomáticos o asintomáticos, fenómeno también conocido como FA silente, por lo que se recomienda realizar estudios electrocardiográficos precoces para su detección. El electrocardiograma (EKG) es un método efectivo y económico para documentar formas crónicas de FA, y realizarlo de manera diaria a corto plazo aumenta la detección de FA en poblaciones mayores de 75 años. Sin embargo, se requieren de otros medios para documentar episodios paroxísticos, ya que frecuentemente estos episodios pasan de manera inadvertida (12).

Según las recomendaciones de la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) del año 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, la cual fue desarrollada en colaboración con la Asociación Europea del Ritmo del Corazón (por sus siglas en inglés EHRA), se recomienda el cribado de FA mediante la palpación del pulso o con los trazos del ritmo de EKG para pacientes mayores de 65 años. En caso de pacientes con antecedente de isquemia cerebral transitoria o ECV, se recomienda realizar EKG a corto plazo seguido de monitorización electrocardiográfica continua durante al menos 72 horas (12).

2.4. Clasificación de Fibrilación auricular

Se distinguen 5 tipos de FA según la presentación, duración y el momento de terminación. Los subtipos son la diagnosticada por primera vez, paroxística, persistente, persistente de larga duración y permanente. Se detallan las características de cada tipo en la tabla 1 (12).

Tabla 1. Clasificación de fibrilación auricular

Patrón de FA	Definición
FA diagnosticada por primera vez	Aquella en la que no hay diagnóstico previo, sin importar la duración ni gravedad de los síntomas.
FA paroxística	Comprende una duración menor de 48 horas hasta 7 días.
FA persistente	Aquellas que se mantienen por más de 7 días, con o sin cardioversión farmacológica o eléctrica.
FA persistente de larga duración	Continua ≥ 1 año luego del inicio del control del ritmo cardíaco.
FA permanente	Se llega a un acuerdo entre el paciente y el médico en donde se asume la FA, por lo que no se adoptan intervenciones para el control del ritmo cardíaco. Si se adoptan estrategias para el control del ritmo se reclasifica como FA persistente de larga duración.

Fuente: Paulus Kirchhof, 2016.

La fibrilación auricular valvular se refiere a aquella que ocurre en presencia de estenosis mitral moderada a severa o en presencia de una válvula cardíaca mecánica. En contraste, la fibrilación auricular no valvular no implica la ausencia de valvulopatía. La presencia de fibrilación auricular valvular es indicación de anticoagulación con warfarina a largo plazo (12).

2.5. Predicción del riesgo de ECV

Para definir la necesidad del uso de un anticoagulante oral en un sujeto con fibrilación auricular no valvular para prevención de ECV, se debe de evaluar el riesgo tromboembólico y el riesgo de sangrado. Los esquemas de estratificación del riesgo de ECV en pacientes con FA fueron implementados a partir del 1990 según los resultados de pequeños estudios de cohorte, los cuales posteriormente han sido validados en poblaciones de mayor tamaño. Para la evaluación del riesgo tromboembólico se recomienda utilizar la escala CHA₂DS₂VASc la cual asigna un puntaje según sus siglas en inglés, que corresponde a la mnemotecnica de falla cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad (se asigna 1 punto si tiene de 65-74 años y 2 puntos si es mayor de 75 años), presencia de diabetes mellitus, antecedente de ECV o isquemia cerebral transitoria (2 puntos), enfermedad vascular y sexo. Los pacientes de bajo riesgo tromboembólico serán aquellos con un puntaje en la escala CHA₂DS₂VASc de cero en pacientes masculinos, y de uno en femeninas. En individuos de bajo riesgo se puede elegir entre el uso de Aspirina, anticoagulantes orales (ACOs) o ningún tratamiento antitrombótico, tomando en cuenta ciertos riesgos, beneficios y las preferencias del paciente (1,3,12,19).

La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha sostienen que el género femenino confiere un aumento en el riesgo de ECV; sin embargo, otros lo contradicen. Un metaanálisis documentó un aumento en la incidencia de ECV de 1.31 veces en comparación con el sexo masculino (95% CI: 1.18-1.46), siendo este aún superior en mujeres mayores de 75 años. Estudios más recientes sugieren que el sexo femenino, en ausencia de otros factores de riesgo (CHA₂DS₂VASc 1 punto), confiere un bajo riesgo de ECV, el cual es similar al documentado en hombres. El aumento del riesgo en mujeres fue especialmente evidente en aquellas con 2 o más factores de riesgo no asociados al sexo, por lo que el sexo femenino es un modificador del riesgo dependiente de la edad. Por lo tanto, agregar el sexo femenino al puntaje CHA₂DS₂VASC es de importancia en mujeres mayores de 65 años o con 2 o más factores de riesgo no asociados al sexo (20).

Otros factores de riesgo para ECV menos establecidos son INR inestable, tiempo en rango terapéutico subóptimo en aquellos pacientes tratados con antagonistas de vitamina K (AVK), sangrado previo, anemia, etilismo, enfermedad renal crónica, elevación de troponina de alta sensibilidad y propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP por sus siglas en inglés) (12).

La determinación de marcadores como troponina T o I de alta sensibilidad, NT-proBNP proporciona información pronóstica de algunos pacientes, por lo que en un futuro las escalas de riesgo basadas en biomarcadores podrían tener utilidad en la estratificación de los pacientes (12).

2.6. Predicción del riesgo de sangrado en FA

Un mal control del tratamiento con warfarina se asocia con complicaciones, las cuales incluyen sangrado y eventos trombóticos. Según la sociedad internacional de trombosis y hemostasis (ISTH por sus siglas en inglés), se define como sangrado mayor en pacientes no quirúrgicos aquel con un desenlace fatal, el sintomático en un área u órgano crítico (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intrarticular, pericárdico, o muscular con un síndrome compartimental), o aquel que causa un descenso en la hemoglobina de 2g/dl o más o que conlleva a transfusión de 2 o más unidades de glóbulos rojos empacados. El riesgo de estos eventos se ve influenciado por múltiples factores, entre ellos la edad, comorbilidades, y fármacos utilizados de manera concomitante. Algunos de estos factores han sido incorporados en modelos predictores de riesgo (21,22).

Los pacientes adultos mayores asocian un aumento en el riesgo tanto de hemorragia intracraneal como extracraneal. En los pacientes con FA, cada década avanzada en edad se asocia a un aumento relativo en la incidencia de hemorragia de 1.3 veces (95% CI, 1.1-1.6). La hemorragia intracraneal corresponde al 15.20% de los episodios de sangrado mayor por warfarina, y son responsables del 90% de los sangrados fatales, así como de la mayor dependencia funcional dentro de los sobrevivientes. Se ha relacionado un INR > 4.5 a un riesgo aumentado de sangrado intracraneal. Los factores de riesgo para ECV y sangrado se superponen, siendo la edad avanzada uno de los predictores de riesgo más importantes, tanto para ECV como sangrado (12,15,23).

Se han desarrollado varias escalas de riesgo de sangrado, principalmente para pacientes en tratamiento con AVK, entre ellas las escalas HAS-BLED, ORBIT (registro de resultados para mejor tratamiento informado de la fibrilación auricular), y la escala ABC (edad, biomarcadores e historia clínica, por sus siglas en inglés). En general, una puntuación de riesgo de sangrado alta no es contraindicación para el uso de ACOs. Se debe de utilizar para identificar y corregir los factores de riesgo en caso de ser posible (12).

Se propuso el puntaje HAS-BLED para evaluar el riesgo individual a un año de un episodio de sangrado mayor. Toma en consideración los antecedentes de hipertensión arterial, función renal y hepática anormal, antecedente de ECV, antecedente de sangrado, INR lábil, adulto mayor de 65 años, y uso de drogas o alcohol concomitante. Asigna un punto a cada factor listado, a excepción de función renal y hepática anormal, y uso de drogas y alcohol concomitante, que asigna 2 puntos. El puntaje comprende de los 0 a 9 puntos, se categorizan como bajo, moderado y alto riesgo de sangrado basado en los puntajes de 0-1, 2, o igual o mayor a 3 puntos, respectivamente. Esta escala posee la ventaja de que ha sido validada para la estratificación precisa de los pacientes basada en el riesgo de sangrado, y tiene como beneficio su facilidad para ser aplicada. El uso más importante de este puntaje es identificar factores de riesgo potencialmente modificables previos al inicio del tratamiento con anticoagulantes orales. Un alto puntaje traducido como alto riesgo de sangrado no debe de utilizarse como la base para posponer el inicio de la terapia anticoagulante. Múltiples guías la recomiendan para realizar una evaluación formal del riesgo de sangrado previo al inicio de la terapia de anticoagulación (15,22).

Los predictores de riesgo asocian algunas limitaciones. Algunos fueron desarrollados con información de pacientes quienes ya se encontraban en tratamiento con anticoagulantes orales, por lo que pueden no representar el riesgo verdadero de sangrado en aquellos pacientes que fueron considerados como de muy alto riesgo para la anticoagulación oral. Sin embargo, los predictores de riesgo de sangrado son útiles para identificar y minimizar los riesgos modificables, como controlar la hipertensión arterial y detener la antiagregación plaquetaria innecesaria (15).

Se ha asociado el puntaje de la herramienta HAS-BLED con el control del tratamiento con warfarina. En el 2017, Mueller et al. propuso que aquellos pacientes con un puntaje igual o superior a 3, según el predictor HAS-BLED, predicen un alto riesgo de un pobre control con warfarina (22).

2.7. Terapia para prevención de ECV

La FA paroxística, persistente y permanente tanto silente como sintomática, aumenta significativamente el riesgo de un ECV isquémico por causa cardioembólica. En el caso de la FA no valvular, este riesgo aumenta hasta 5 veces, mientras que en la valvular hasta 20 veces en comparación a pacientes con ritmo sinusal. El tromboembolismo generado por FA se asocia a un riesgo mayor de recurrencia de ECV, discapacidad severa y mortalidad. Los eventos cerebrovasculares cardioembólicos pueden prevenirse eficazmente con tratamiento anticoagulante oral, ya sea utilizando antagonistas de la vitamina K como los cumarínicos (entre ellos la warfarina); o con los NOACs, también llamados anticoagulantes orales directos (DOACs por sus siglas en inglés), como el

Dabigatrán, el cual es un inhibidor directo de la trombina, o los inhibidores directos del factor Xa como el Rivaroxaban, Apixaban o Edoxaban (2,24).

El riesgo de ECV sin anticoagulación oral a menudo excede el riesgo de sangrado con anticoagulación oral en el adulto mayor, pacientes con deterioro cognitivo, pacientes con caídas frecuentes o fragilidad. El riesgo de sangrado con aspirina no es diferente al riesgo de sangrado con anticoagulantes orales, por lo que esto no debería de ser la razón para decidir su uso en vez de anticoagulación con warfarina, mientras que la eficacia de los anticoagulantes para prevención de ECV es superior (12).

La anticoagulación oral es superior a la ausencia de tratamiento o al uso de aspirina en diferentes perfiles de riesgo de ECV. A pesar de la evidencia, la anticoagulación oral es subutilizada o suspendida de manera temprana por el riesgo de sangrado (la razón más común de suspensión del tratamiento) y los esfuerzos necesarios para el ajuste de la dosis de los AVK (12).

Diferentes ensayos aleatorizados han demostrado que los anticoagulantes orales, tanto antagonistas de Vitamina K y no antagonistas de Vitamina K, reducen el riesgo de ECV en pacientes con FA no valvular. Un meta-análisis de 6 estudios aleatorizados (n=2900, edad promedio 69 años con rango de 65-74 años) demostró que la warfarina, en comparación con placebo o ningún tratamiento redujo el riesgo relativo (RR) de ECV en un 64% (IC 95%, 49-74%), y de mortalidad por todas las causas en un 26% (IC 95%, 3-43%) (1).

La indicación del tratamiento anticoagulante en pacientes con sólo 1 factor de riesgo de la escala CHA₂DS₂VASC, aparte del sexo femenino, debe de individualizarse según las preferencias del paciente y otros factores de riesgo, ya que como se mencionó inicialmente, no parece que el sexo femenino aumente el riesgo ECV en ausencia de otros factores de riesgo diferentes al sexo. Según la actualización del año 2019 de las guías para el manejo de pacientes con fibrilación auricular, para aquellos pacientes que presenten FA no valvular y aumento del CHA₂DS₂-VASC de 2 o más puntos en hombres y 3 o más en mujeres, se recomienda utilizar la anticoagulación oral con un nivel de evidencia IA. Sin embargo, aún existe incertidumbre con respecto a la anticoagulación oral en hombres y mujeres con FA y puntaje en la escala CHA₂DS₂-VASC de 1 o 2, respectivamente. Estudios recientes en pacientes con FA muestran la tendencia a un beneficio de la ACO en los pacientes con 1 factor de riesgo no asociado al sexo (CHA₂DS₂-VASC de 1 punto en hombres y 2 puntos en mujeres). Se encontró que aquellos pacientes con estos criterios y no anticoagulados asociaron aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares. El uso de warfarina se asoció con un pequeño efecto positivo en reducción de ECV isquémico balanceado con aumento en hemorragia intracraneal (12,20).

En los pacientes tratados con warfarina, el INR debe de ser determinado semanalmente al inicio de la terapia, y al menos mensualmente cuando la anticoagulación se encuentre estable. Un mal control del tratamiento con warfarina se asocia con complicaciones, las cuales incluyen sangrado y eventos trombóticos. Para aquellos pacientes en quienes no se consigue mantener un INR en rango terapéutico se recomienda

el uso de NOACs, excepto en pacientes con estenosis mitral moderada o severa, o válvula mecánica (20,22).

En los años recientes, los anticoagulantes orales directos han demostrado en algunos casos mejores resultados en comparación con AVK en términos de reducción de mortalidad, eventos embólicos y de sangrado, o al menos con resultados no inferiores. Las recomendaciones actuales de las guías para la práctica clínica son inconsistentes: algunas consideran el uso de NOACs como primera línea mientras otros los consideran similares a los AVK. Sin embargo, concuerdan en que los NOACs deben de ser prescritos en pacientes que no deseen someterse a monitoreo de rutina, o en aquellos en tratamiento con AVK, en quienes, pese a un control estricto, el INR no puede ser óptimo (9).

Se recomienda reevaluar el riesgo de ECV y de sangrado para determinar el requerimiento de continuar con la terapia anticoagulante y determinar el tipo de anticoagulante que mejor se ajuste al perfil actual del paciente (20).

2.8. Anticoagulantes orales directos

Tantos retos en lo que concierne a la seguridad del uso de AVK llevaron a la necesidad de desarrollar nuevos agentes con menor interacción farmacológica y de más fácil administración. Cada día aumenta más su uso en la práctica clínica, ya que tienen un efecto predecible sin requerir monitoreo continuo. Además, presentan un rápido inicio de acción, ausencia de interacción con la vitamina K dietética y menor interacciones farmacológicas. Su tiempo de acción es menor en comparación con el de la warfarina;

algunos, incluso, requieren dosis 2 veces al día. La corta duración de acción genera que sólo la omisión de 1 dosis conlleve a un nivel de anticoagulación insuficiente (12,15,25).

El efecto anticoagulante es predecible, por lo que permite la administración de dosis fijas sin la necesidad de un monitoreo rutinario de la anticoagulación, simplificando así el tratamiento. Se recomienda realizar un control con pruebas de función renal previo a su inicio y reevaluar al menos anualmente en pacientes con tratamiento crónico (24).

Se ha demostrado que DOACs son al menos tan efectivos como la warfarina para la prevención de ECV en pacientes con FA no valvular. Además, algunos de estos DOACs se asocian con menor incidencia de eventos de sangrado mayor por lo que deben preferirse sobre la warfarina en la población adulta mayor. Sin embargo, aún bajo un control cuidadoso, el uso de anticoagulantes orales se ha asociado a 0.3-0.5% en aumento de riesgo de sangrado mayor por año, en comparación con controles. Estos porcentajes podrían ser aún mayores en la práctica clínica (1,6).

Se realizó un metaanálisis de 71 683 pacientes incluidos en el estudio RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE y ENDGAGE AF TIMI 48, de los cuales 42 411 pacientes recibieron DOACs y 29 272 recibieron tratamiento con warfarina. Los DOACs demostraron una reducción significativa de ECV o embolismo sistémico del 19% en comparación con warfarina (RR 0.81, 95% IC 0.73-0.91; $p < 0.0001$), principalmente por reducción de ECV hemorrágico (0.49, 0.38–0.64; $p < 0.0001$). También se demostró una reducción de la mortalidad por todas las causas y de hemorragia intracraneal; sin embargo, hubo un aumento de sangrado gastrointestinal en los pacientes con DOACs. No se observó heterogeneidad en los subgrupos con respecto a ECV y embolismo sistémico,

pero se evidenció una mayor reducción relativa en sangrado mayor con los DOACs cuando el TRT se encontraba menor al 66% en comparación con mayor o igual del 66% (19).

Un análisis detallado de los ensayos RE-LY y ROCKET-AF con respecto a hemorragia intracraneal (HIC) demostró que las HIC asociadas a los NOACs fueron espontáneas, con mayor mortalidad que aquellas de origen traumático. La morbilidad de la HIC fue menor con dabigatrán (ambas dosis), y similar con rivaroxabán y Warfarina. No hubo diferencias significativas con respecto a mortalidad entre los grupos de tratamiento (2).

Subanálisis pertinentes de los estudios aleatorizados de NOACs en comparación con warfarina mostraron mayores tasas de eventos cardiovasculares y hemorragias en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años en todos los brazos de tratamiento; sin embargo, no hubo interacción significativa por tratamiento y edad con respecto a la eficacia. Es decir, los NOAC fueron tan efectivos en adultos mayores con FA como en los ensayos principales (26–30).

En la actualización enfocada de las guías 2019 AHA/ACC/HRS se recomienda con un nivel de evidencia IA el uso de NOACs sobre warfarina en pacientes elegibles para esta terapia, es decir, excepto pacientes con estenosis mitral moderada o severa o con reemplazo de válvula mecánica. Los NOACs no se recomiendan para pacientes con disfunción hepática severa. Se han realizado 4 estudios aleatorizados controlados comparando los NOACs con warfarina. Hay evidencia consistente de no inferioridad para el punto final combinado de ECV o embolismo sistémico. Combinados con un perfil de

seguridad superior, se recomiendan como terapia de primera línea para pacientes elegibles. Se debe de evaluar la función renal y hepática previo al inicio de los NOACs, y reevaluarse al menos anualmente (20).

Existen interacciones potenciales fármaco-fármaco con los inductores de la glucoproteína de permeabilidad (P-gp por sus siglas en inglés), como en el caso del Dabigatrán, inhibidores e inductores combinados del CYP3A4 y la P-gp como el rivaroxaban, e inhibidores duales fuertes o inductores de CYP3A4 y P-gp como el apixaban (23).

Existe poca información acerca de la seguridad de estos fármacos a largo plazo, principalmente en población con multimorbilidad, ya que es frecuentemente excluida de los estudios, y nuevos riesgos podrían surgir con el aumento de su uso (15).

Cabe mencionar algunas desventajas acerca del uso de estos fármacos. Entre ellas están el costo, la necesidad de adherencia estricta por sus vidas medias más cortas en comparación con warfarina y la variabilidad en el metabolismo renal, sin dejar de lado los episodios de sangrado. Sin duda, la principal desventaja con respecto a los DOACs es la ausencia de disponibilidad de agentes específicos para reversión del efecto anticoagulante de estos fármacos, pues es más restringido a nivel mundial y en muchos países inexistente, como en el nuestro (15,31).

2.8.1. Apixaban

El apixaban es un inhibidor directo del factor Xa, el cual tiene una vida media de 12-15 horas. Posterior a la ingesta, el 51% de la dosis es excretada en heces, y una fracción

con excreción renal de aproximadamente el 22%. En sujetos sanos, la edad no interacciona con la concentración máxima plasmática (32,33).

En el estudio ARISTOTLE (Apixaban para la reducción en ECV y otros eventos tromboembólicos en FA, por sus siglas en inglés) se observó que con el uso de apixaban 5mg dos veces al día se obtuvo un riesgo menor de ECV o embolismo sistémico del 21% en comparación con warfarina, combinado con reducción del 31% de episodios de sangrado mayor y 11% de reducción en muerte por todas las causas; todos estadísticamente significativos. La frecuencia de ECV hemorrágico y sangrado intracraneal fueron menores con apixaban; sin embargo, los episodios de sangrado gastrointestinal fueron similares entre apixaban y warfarina. Además, apixaban fue asociado con un 50% menos de sangrado mayor que conduce a la muerte en los 30 días posteriores al evento en comparación con warfarina, por lo que la inquietud por las complicaciones en caso de sangrado durante la anticoagulación son menores (12,28,29).

Apixaban es el único DOAC que ha sido comparado con aspirina en pacientes con FA. En el estudio AVERROES se compararon dosis de 5mg BID o 2.5mg BID en pacientes seleccionados, y aspirina de 81mg a 324 mg para la prevención de ECV o embolismo sistémico en pacientes con FA y al menos un factor de riesgo para ECV quienes no eran candidatos para anticoagulación o no la deseaban. Se determinó una reducción significativa de ECV o embolismo sistémico en un 55% en comparación con aspirina, con leve aumento en sangrado mayor y hemorragia intracraneal (2,12).

La dosis de Apixaban conlleva otras consideraciones además del ajuste renal, entre ellas edad mayor o igual a 80 años y peso menor o igual a 60 kg. No se ha encontrado

interacción significativa entre el tratamiento y la edad con respecto a la eficacia o seguridad (2,20).

La reducción en sangrado mayor con apixaban en comparación con warfarina fue mayor en pacientes de edad avanzada con TRT bajo en comparación con TRT alto, por lo que puede ser tomado en cuenta en aquellos pacientes con TRT subóptimos (2) .

Los estudios del uso de Apixaban en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis son limitados. Los pacientes en diálisis mantienen niveles séricos mayores del fármaco, dosis de apixaban de 2.5mg dos veces al día en esta población resultan en una exposición comparable a 5mg dos veces al día en pacientes con función renal conservada. Un estudio reciente comparó apixaban 5mg con 2.5 mg dos veces al día y warfarina en pacientes con diálisis. Aquellos con apixaban 5mg al día presentaron menor riesgo embólico que aquellos con 2.5mg o warfarina, además de menor mortalidad y menor riesgo de sangrado mayor con apixaban en comparación con warfarina. Podría ser razonable su uso en pacientes con nefropatía terminal, es decir, aquellos con aclaramiento endógeno de creatinina (AEC) menor a 15ml/min o en diálisis. Sin embargo se requieren más estudios para determinarlo (20).

2.8.1.2. Reacciones farmacológicas

Se ha observado una disminución en la concentración plasmática al ser administrado de manera concomitante con inductores del CYP3A4 y P-gp como la carbamazepina, fenobarbital, rifampicina fenitoína y la hierba de San Juan. No está recomendado administrar con inhibidores del CYP3A4 como el ketoconazol y ritonavir

por el riesgo de aumentar la concentración plasmática y el riesgo de sangrado (34). EL diltiazem y otros inhibidores intermedios del CYP3A4, así como los inhibidores débiles de la P-gp pueden producir un pequeño aumento en la concentración plasmática máxima. El naproxeno es un inhibidor de la P-gp pero no del CYP3A4 que conlleva a un aumento de 1.6 veces en la concentración máxima del apixaban. No se requiere de un ajuste en la dosis con inhibidores débiles del CYP3A4 o P-gp (35).

2.8.2. Dabigatrán

El dabigatrán es una prodroga, la cual es suministrada como etexilato de dabigatrán. Es inhibidor directo de la trombina concentración dependiente, competitiva, selectiva y reversible. El inhibidor previene el acceso al sitio activo de la trombina, por lo que previene la agregación plaquetaria inducida por trombina, pero no aquella inducida por ácido araquidónico, colágeno o adenosina difosfato, por lo que la reducción de los eventos trombóticos es dosis dependiente. Su absorción gástrica se ve favorecida en un medio ácido, su biodisponibilidad oral es baja (~6%) con concentración máxima plasmática a las 2 horas posterior a la ingesta. La absorción se afecta por modificaciones en el pH gástrico por inhibidor de bomba de protones, alimentos o estado postoperatorio. Tiene una vida media de 12-17 horas y el 35% del tratamiento tiene unión a proteínas. La eliminación es de predominio renal. En sujetos mayores sanos (≥ 65 años) la exposición a dabigatrán es 40-60% mayor en comparación con jóvenes (36).

El estudio RE-LY (evaluación aleatorizada a largo plazo de la terapia anticoagulante, por sus siglas en inglés), fue realizado con 18113 pacientes con FA, quienes tenían al menos un factor de riesgo para ECV, para que recibieran dabigatrán 110mg dos veces al día, dabigatrán 150mg dos veces al día o una dosis ajustada de warfarina para mantener un INR meta de 2-3 durante 2 años. El principal resultado de seguridad fue sangrado mayor, y el resultado primario de eficacia fue ECV o embolismo sistémico. El dabigatrán a dosis de 150mg 2 veces al día redujo ECV y embolismo sistémico en un 35% en comparación con warfarina. Además, se observó una disminución del riesgo de sangrado mayor en menores de 75 años, mientras que en mayores de 75 años

se observó una tendencia a un mayor riesgo ($p = 0.07$, $p < 0.001$). El dabigatrán 150 mg dos veces al día en comparación con warfarina demostró menor incidencia de sangrado intracraneal (0.32% versus 0.76%; $P0.001$), pero mayor incidencia en sangrado gastrointestinal (1.85% versus 1.25%; $P0.001$) (26).

El dabigatrán a dosis de 110mg 2 veces al día demostró no inferioridad en comparación con warfarina para la prevención de ECV y embolismo sistémico, con 20% menor de episodios de sangrado mayor, incluyendo hemorragia intracraneal y sangrado potencialmente mortal sin diferencia en sangrado extracraneal. Los efectos de ambas dosis en prevención de ECV fueron consistentes independientemente de las características basales del paciente, lo que sugiere que la eficacia de los resultados puede ser aplicada ampliamente. Sin embargo, no han sido reportados de previo los resultados de seguridad de ambas dosis de dabigatrán en comparación con warfarina para diferentes tipos de sangrado mayor y subgrupos clave (15,26).

En el mismo estudio se realizó una comparación de dabigatrán 150mg dos veces al día (BID) con dabigatrán 110mg dos veces al día, asociando mayor riesgo de sangrado mayor con dosis de 150mg BID (3.31% versus 2.87%; $P 0.04$), principalmente sangrado gastrointestinal (1.85% versus 1.36%; $p = 0.002$), de los cuales 53% presentó sangrado (26).

Se encontró una relación significativa entre el tratamiento con dabigatrán y la edad para sangrado mayor, ya que ambas dosis de tratamiento, al ser comparadas con warfarina, mostraron menor riesgo de sangrado mayor en menores de 75 años y un riesgo similar a warfarina en mayores de 75 años. La marcada diferencia entre el tratamiento y

la edad fue evidente para el sangrado extracraneal, pero no para el sangrado intracraneal: el riesgo de sangrado intracraneal fue inferior en ambas dosis de dabigatrán comparado con warfarina independientemente de la edad. El riesgo de sangrado también aumentó con la disminución del aclaramiento de creatinina y con el uso concomitante de aspirina (26).

El dabigatrán es un medicamento de excreción renal, por lo que pacientes con disfunción renal podrían asociar mayores niveles séricos, los cuales no son monitorizados. El adulto mayor asocia una disminución de la función renal asociada al envejecimiento, a lo que se podría atribuir la relación observada del tratamiento con la edad para eventos de sangrado mayor. Sin embargo, no se demostró relación entre el AEC y el dabigatrán para sangrado mayor, lo que sugiere otros factores asociados a la edad más determinantes que el AEC. Otra determinante pudo ser la calidad de anticoagulación en los pacientes con warfarina comparados con dabigatrán; no obstante, no se encontró diferencia con la calidad de control de INR según las categorías de edad. Estos hallazgos sugieren que dicha interacción no es una simple interacción farmacocinética. No hubo interacciones significativas según sexo, peso corporal o uso concomitante de amiodarona, inhibidor de bomba de protones o tratamiento al azar (26).

El menor riesgo de sangrado intracraneal con dabigatrán en comparación con warfarina, independientemente de la edad, se podría relacionar con 2 efectos en la coagulación sanguínea. El factor tisular (FT) es un receptor transmembrana que se encuentra en altas concentraciones en el cerebro, lo que se cree que confiere protección hemostásica en caso de lesión (37). Este factor genera un complejo con el factor VII,

siendo el paso inicial para la coagulación. Existe la hipótesis de que, al ser selectivo con la trombina, no interfiere con la formación del complejo FT-VIIa, por lo que se preserva el mecanismo hemodinámico a nivel cerebral (26).

La prevalencia de angiodisplasia, enfermedad diverticular y otras patologías del tracto gastrointestinal (TGI) aumenta con la edad. El riesgo de sangrado de las áreas afectadas podría verse aumentado con la exposición directa con dabigatrán el cual además puede presentar mayor concentración en TGI durante el tránsito posterior a la ingesta oral (26).

Las pruebas de coagulación regulares tienen limitaciones para cuantificar el efecto del dabigatrán. El que ha demostrado mejor correlación es el tiempo de coagulación de Ecarina (ECT por sus siglas en inglés), el cual tiene una respuesta lineal dependiente de la dosis; sin embargo, su disponibilidad es restringida. No existe evidencia relevante de los beneficios de las pruebas de laboratorio; no obstante, se recomienda que las dosis ajustadas según los resultados de las pruebas de laboratorio puedan agregar un valor clínico en sujetos selectos, como en adulto mayor con disminución de la función renal o pacientes en tratamiento, quienes presentan un cuadro trombótico o de sangrado, requerimiento de procedimientos invasivos de urgencia o quienes puedan haber ingerido una sobredosis. En el contexto de un sangrado mayor o requerimiento de cirugía de emergencia, un tiempo de coagulación de trombina normal descarta la presencia de dabigatrán (36).

No existe experiencia clínica suficiente para dar una guía del manejo de sangrado mayor en estos casos o a pacientes que requieran cirugía de emergencia, lo cual aumenta

el riesgo de sangrado perioperatorio. La vida media del dabigatrán sugiere que tanto los niveles como el efecto disminuyen al 50% luego de 12 a 18 horas posteriores a la dosis más reciente, y los niveles valle disminuyen un 25% de los niveles estables previos a las 24 horas posteriores. El manejo de un episodio de sangrado mayor requiere reemplazo de volumen y de glóbulos rojos de manera temprana, y medidas locales como presión, cauterio, sutura u otras intervenciones (36).

2.8.1.2. Interacciones farmacológicas

Tiene menor riesgo interacciones farmacológicas al presentar un menor metabolismo por el CYP3A4, sin embargo si presenta metabolismo por la P-gp por lo que su coadministración con inhibidores (como ketoconazol, verapamilo) o inductores potentes (como rifampicina, carbamazepina y fenitoína) no se recomienda. No requiere ajuste de dosis con el uso concomitante de inhibidores de la P-gp. No se ha revelado influencia por parte de digoxina (inhibidor P-gp), diclofenaco (sustrato del CYP2C9) o atorvastatina (sustrato del CYP3A4) (32) en la eficacia. Se ha visto que existe interacción con amiodarona la cual puede producir un aumento en la concentración de dabigatrán del 50-60% y esta interacción puede prolongarse varios días posterior a la suspensión. Se sugiere disminución de la dosis de verapamilo de 150 mg dos veces al día a 110 mg dos veces al día (35,36).

2.8.3. Edoxaban

El 50% del edoxaban es excretado a nivel renal, y se utiliza una dosis al día. Este fármaco (edoxaban 30-60 mg una vez al día) fue evaluado en un estudio prospectivo aleatorizado, en el cual se demostró no inferioridad en comparación con warfarina con respecto a la prevención de ECV o embolismo sistémico, y fue asociado con menores tasas de sangrado y muerte cardiovascular (20).

En el estudio ENGAGE-TIMI 48 (Anticoagulación efectiva con factor Xa de próxima generación en fibrilación auricular-trombólisis en infarto de miocardio 48, por sus siglas en inglés), la incidencia de embolismo sistémico y ECV fue de 1.5% con warfarina, comparado con 1.2% con 60mg de edoxaban (HR 0.79, 97.5% CI: 0.63-0.99; $p < 0.001$ de no inferioridad) y 1.6% con 30mg de edoxaban (HR:1.07; 97.5% CI: 0.87-1.31; $p = 0.005$ de no inferioridad). La incidencia de sangrado mayor con warfarina fue de 3.4%, en comparación con 2.8% con edoxaban 60mg (HR: 0.80; 95% CI: 0.71–0.91; $p < 0.001$) y 1.6% con 30mg de edoxaban (HR: 0.47; 95% CI: 0.41–0.55; $p < 0.001$). No se encuentra aprobado para uso en pacientes con AEC menor de 30ml/min o AEC mayor a 95ml/min (20).

El estudio ENGAGE-AF comparó edoxaban 60mg una vez al día (alta dosis) y 30mg una vez al día (dosis baja) con warfarina para prevención de ECV en pacientes con FA no valvular. En ambos brazos del tratamiento, la dosis de edoxaban se disminuyó a la mitad en los siguientes casos: peso corporal menor de 60 Kg, AEC menor 50 cc/min o uso de verapamilo o quinidina. No se encontró interacción significativa entre edad y los efectos del tratamiento (38).

2.8.4. Rivaroxaban

El rivaroxaban es un inhibidor directo del factor Xa oral con una vida media de 5 a 9 horas en individuos jóvenes, y de 11 a 13 horas en el adulto mayor. Posterior a la ingesta oral, 2 tercios de la dosis sufre degradación metabólica hepática, de la cual la mitad es excretada vía renal y la otra mitad por la vía hepatobiliar. El tercio restante experimenta excreción renal en su forma activa (32). En adultos mayores saludables (60-76 años), el rivaroxaban es bien tolerado, con farmacocinética y farmacodinamia predecible con dosis de 40mg (32).

El efecto en la absorción de rivaroxaban en el estado postprandial ocurre de manera más lenta, lo que produce un retraso en el pico máximo de concentración; sin embargo, la absorción se vio aumentada de forma posterior a la administración de alimentos y generó una disminución de la variabilidad sin impacto en la eliminación (36). El rivaroxaban posee una farmacología predecible, por lo que no requiere controles de laboratorio de rutina. Se debe de considerar realizar control en caso de sobredosis, presencia de sangrado sin explicación, para evaluar adherencia o interacciones farmacológicas, o en pacientes con alteración de la función hepática o renal. Sin embargo, no existen laboratorios validados, los cuales puedan ser recomendados para monitoreo a pesar del efecto predictivo del rivaroxaban en el tiempo de protrombina y en menor medida el tiempo parcial de tromboplastina activada (36).

En el estudio Rocket-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) se asignó de manera aleatorizada un tratamiento con 20mg de

rivaroxaban una vez al día y 15mg al día en pacientes con aclaramiento endógeno de creatinina de 30-49ml/min según la fórmula de Cockcroft-Gault, o warfarina. Se demostró que el rivaroxaban no es inferior a la warfarina para prevención de ECV y embolismo sistémico en el análisis por intención de tratar, mientras que en el análisis por protocolo se demostró superioridad estadística obteniendo una reducción del 21% de la tasa de ECV o embolia sistémica en comparación con warfarina. Sin embargo, el rivaroxaban no demostró disminución de mortalidad o complicaciones de sangrado mayor en comparación con warfarina. Se evidenció aumento en las complicaciones de sangrado intestinal, pero también reducción en ECV hemorrágico y hemorragia intracraneal en comparación con warfarina (30).

Para la reversión de los efectos del rivaroxabán no existe ningún antídoto específico. En caso de sobredosis se puede evaluar el uso de carbón activado para disminuir la absorción. Por la alta unión a proteínas plasmáticas, no es útil la diálisis. En caso de sangrado activo se debe de considerar el uso de hemocomponentes para tratar una deficiencia identificada; sin embargo, aún no existe evidencia que apoye la eficacia de la transfusión ni de otras intervenciones para mejorar la hemostasia. Se han realizado estudios en ratas con el concentrado de complejo protrombínico a dosis de 25-50 U/Kg, en donde se observó disminución en la prolongación del tiempo de sangrado con la dosis superior (36,39).

Se ha propuesto el uso del factor VIIa recombinante en casos de sangrados que amenacen la vida en algunos ensayos preclínicos. Se ha desarrollado además el factor Xa recombinante para los inhibidores del factor Xa, el cual es catalíticamente inactivo, por

lo que no tiene actividad procoagulante ni anticoagulante y no interfiere con el complejo protrombinasa, manteniendo una alta afinidad para los factores inhibidores Xa. Estudios in vivo en ratas han demostrado una reversión completa de la prolongación del tiempo de protrombina (TP) (39,40).

2.8.4.1. Interacciones Farmacológicas del rivaroxaban

El CYP3A4 desempeña un rol importante en el metabolismo oxidativo del rivaroxabán, por lo que fármacos que inducen o inhiben este citocromo tienen un potencial para producir interacciones fármaco-fármaco. Únicamente aquellos fármacos que sean inhibidores fuertes, tanto del CYP3A4 como de la Pg-p (el rivaroxabán funciona como sustrato para este transportador proteico) han demostrado una reducción importante del aclaramiento de la droga, generando un aumento en la concentración plasmática. Estos fármacos incluyen los antimicóticos azólicos y los inhibidores de proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La administración de rivaroxabán con ketoconazol 400mg una vez al día o con ritonavir 600 mg dos veces al día produce un aumento de 2.5 veces en el área bajo la curva y 1.7 veces de la concentración máxima reflejado en las pruebas de coagulación. Es por esto que no se recomienda el uso concomitante de rivaroxabán con ketoconazol, itraconazol, voriconazol ni con inhibidores de proteasa de VIH(36).

El rivaroxabán debe usarse con precaución cuando se administran juntos con otras drogas que inhiben fuertemente solo CYP3A4 o solo glucoproteína P, esto incluye

claritromicina 500 mg dos veces al día, y eritromicina 500mg tres veces al día, los cuales producen un aumento de 1.7 y 1.3 veces en la concentración máxima respectivamente (36).

Con respecto a los inductores fuertes del CYP3A4 o Pg-p se ha observado una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán, entre ellos la rifampicina, la cual produce una reducción del 50% del área bajo la curva, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y la hierba de San Juan. El uso concomitante de otros sustratos que afectan el citocromo o la Pg-p como atorvastatina, digoxina o midazolam no generaron interacciones clínicamente relevante(32,36).

El uso de rivaroxabán con ácido acetil salicílico (AAS) no produce cambios en los parámetros farmacocinéticos del rivaroxaban, sin embargo, sí se asoció con un aumento del riesgo de sangrado. Con respecto a los AINES se observó un leve aumento en la concentración plasmática de rivaroxabán y una prolongación del tiempo de sangrado al usarse en combinación. Con respecto a los fármacos que alteran el pH gástrico como antagonistas H2 y antiácidos no presentan efecto en las concentraciones plasmáticas ni en la farmacodinamia del rivaroxabán (36).

2.9. Warfarina

Por muchas décadas, los antagonistas de la vitamina K fueron la única opción para la anticoagulación oral crónica. Continúa siendo el anticoagulante oral más utilizado a nivel mundial en millones de sujetos, y su eficacia ha sido claramente establecida a través de múltiples ensayos clínicos. En la actualidad, los AVK son el único tratamiento aprobado y seguro para los pacientes con FA con valvulopatía mitral reumática o prótesis valvular mecánica (17,36,41).

2.9.1. Mecanismo de acción

Los antagonistas de la vitamina K interfieren con la interconversión de la vitamina K y el epóxido de vitamina K, regulando la γ -carboxilación de los residuos de glutamato en el extremo N-terminal de las proteínas dependientes de vitamina K. Los factores de coagulación II, VII, IX y X requieren de la γ -carboxilación para su actividad procoagulante. Esto produce una producción hepática de proteínas con actividad procoagulante reducida. Además, los VKAs también inhiben la carboxilación de las proteínas C, S y Z, por lo que hay cierto efecto procoagulante; sin embargo, este efecto es transitorio y ocurre cuando los niveles basales de proteína C y S se reducen debido al inicio de la terapia con VKAs en la fase aguda del evento trombótico y antes de que se genere la disminución de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (36).

La warfarina es una mezcla racémica de 2 isómeros activos, los enantiómeros R y S. Es altamente hidrosoluble y se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal con

una alta biodisponibilidad, alcanzando el pico máximo de concentración sanguínea a los 90 minutos posterior a la ingesta oral. Tiene una vida media de 36 a 42 horas (R-warfarina 45 horas, S-warfarina 29 horas), con unión a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina). Es almacenada en el hígado, en donde los 2 enantiómeros son metabolizados por diferentes vías. El enantiómero S experimenta el 90% un metabolismo oxidativo, principalmente por el CYP2C9 del citocromo P450, y en menor proporción por el CYP3A4. El enantiómero R, menos potente, experimenta un 60% metabolismo oxidativo, principalmente por 2 enzimas del citocromo P450, la CYP1A2 y el CYP3A4, y en menor proporción por el CYP2C19. La relación entre la dosis de warfarina y la respuesta es modificada por factores genéticos y ambientales, los cuales pueden influenciar en la absorción, la farmacocinética y la farmacodinamia (36).

2.9.2. Relación con ECV y sangrado

No sólo es menos común la incidencia de ECV en pacientes anticoagulados, sino que también el uso de warfarina disminuye la severidad del ECV, sin embargo, la eficacia de la warfarina para prevención de ECV y para minimizar el riesgo de sangrado requiere un INR constante en un rango estrecho de 2 a 3. En los pacientes mayores de 65 años, se observó que es el fármaco mayormente implicado en los eventos adversos asociados a medicamentos que conllevan a estancias hospitalarias de emergencia. En Canadá se reporta que los ACOs son unos de los fármacos más comúnmente asociados con efectos adversos conduciendo a hospitalización en adultos mayores. Gurwitz et al, estimaron que el 29% de los efectos adversos por warfarina fueron prevenibles (15,23,28).

Tomando en consideración el INR al momento de un evento adverso asociado a warfarina, se ha observado que un INR menor a 2 disminuye el beneficio de la prevención de ECV, mientras que un INR mayor a 3 aumenta el riesgo de sangrado. Debido a su farmacocinética, la variabilidad de la warfarina e interacciones con una gran variedad de fármacos y alimentos generan un gran reto para mantener el INR dentro de su rango terapéutico, a pesar de pruebas frecuentes del INR (42).

En 6 estudios aleatorizados controlados con 2900 sujetos con FA, en los que se comparó la dosis de warfarina con placebo o no tratamiento, se demostró una reducción del RR del 64% para ECV isquémico y hemorrágico (IC 95%: 49%-74%). La reducción anual absoluta fue de un 2.7%, con un número necesario a tratar (NNT) de 37 sujetos durante un año para prevenir 1 ECV, y 12 para sujetos con ECV previo o ICT (20).

En una revisión de Cochrane de warfarina versus placebo en pacientes sin ECV previo se determinó una reducción significativa del riesgo de todos los ECV, muerte, infarto al miocardio y muerte por causa vascular. El riesgo de hemorragia intracraneal no se vio aumentado, sin embargo, el número de pacientes fue pequeño (24).

Los pacientes con enfermedad renal terminal, quienes reciben diálisis, asocian un aumento de la prevalencia de FA, otros factores de riesgo para ECV y aumento del riesgo de sangrado. En varios estudios retrospectivos con warfarina, se documentó protección en eventos cardiovasculares sin aumento en la incidencia de sangrado; sin embargo, en un metaanálisis reciente no se demostró reducción en mortalidad, eventos isquémicos ni ECV, y sí un aumento en la incidencia de sangrado mayor (20).

La prevalencia de sangrado intracerebral asociado a warfarina ha ido en aumento en relación con el incremento en su uso; pese a la disminución en la mortalidad general por hemorragia intracerebral, la mortalidad por estos sangrados asociados a warfarina se mantiene. La incidencia anual de HIC en pacientes con FA en tratamiento con VKAs varía de 0.33% a 0.85% en estudios aleatorizados que comparan warfarina con otros tratamientos antitrombóticos. Los pacientes con hemorragia cerebral durante el tratamiento con warfarina presentan hematomas de mayor extensión con sangre fluida en su interior, edema perilesional más pequeño con expansión del hematoma más retardada; resultando en peor evolución clínica y peor pronóstico funcional que los pacientes con una coagulación normal. En el momento de presentación, la mayoría de pacientes asocian un INR terapéutico (INR 2-3), aunque INR supratrapéuticos se han asociado con un aumento de la mortalidad a 30 días (2).

En el ensayo ARISTOTLE, los episodios de sangrado mayor asociados a warfarina a menudo se relacionaron con un cambio en el tratamiento antitrombótico. La suspensión de warfarina se demostró que genera un aumento en el riesgo de trombosis y muerte en sujetos que tuvieron sangrado digestivo sostenido (29).

Existe evidencia de microhemorragias cerebrales (MHC) en pacientes con FA tomando warfarina, con una correlación positiva según el mayor puntaje de CHA₂DS₂-VASc con aumento en la incidencia de microhemorragias. Estas son un factor de riesgo independiente para HIC asociadas a la anticoagulación, y traducen enfermedad de pequeño vaso subyacente. Una distribución cortico-subcortical traduce una relación con

angiopatía amiloide, mientras que una distribución profunda corresponde a arteriopatía hipertensiva (2).

El uso de AVK se encuentra limitado por el estrecho intervalo terapéutico que requiere de un monitoreo y ajuste de la dosis. Se recomienda realizar INR al menos una vez por semana al inicio del tratamiento y, una vez estable, continuar el estudio cada 4 a 6 semanas dependiendo de la adherencia, comorbilidades, fluctuaciones transitorias y en casos de adición o discontinuación de algún medicamento. La dosis requerida para mayores de 60 años disminuye con la edad, seguramente por una disminución del aclaramiento de la warfarina asociada al envejecimiento. El género también influye en la dosis: las mujeres requieren de menores dosis para mantener un INR terapéutico en comparación con hombres de la misma edad. Según algunos ensayos, los pacientes con mayor estabilidad del INR, lo cual se traduce en TRT más altos, requieren de menos visitas control y tienen menos eventos hemorrágicos o trombóticos, por lo que podrían ser revalorados en intervalos mayores de 4 semana (12,24,36).

2.9.3. Interacciones farmacológicas de la warfarina

Múltiples mutaciones en el gen que codifica para el CYP2C9 han sido identificadas, de las cuales los polimorfismos más comunes son el CYP2C92 y el CYP2C93, los cuales se asocian a la incapacidad de metabolizar el enantiómero S-warfarina, generando una reducción en su aclaramiento y resultando en un aumento en la

vida media de eliminación. Estas mutaciones, entre otras, han sido asociadas con un incremento en complicaciones de sangrado por warfarina (36).

Los VKAs tienen una gran susceptibilidad a presentar interacciones farmacológicas. Información del producto proporcionada por el fabricante menciona más de 200 agentes específicos que pueden interactuar con este agente. Sin embargo, no hay concordancia con los fármacos de uso más común con respecto a las interacciones con warfarina. Anthony et al. realizó una revisión acerca de las interacciones descritas en diferentes fuentes de información para generar un listado de las interacciones farmacológicas, dietéticas, biológicas y de suplementos nutricionales, y encontró que de un total de 648 búsquedas sólo 50 de estos eran comunes en todas las fuentes de búsqueda. Los fármacos pueden generar diferentes interacciones con la warfarina, y en algunos casos potencian su efecto. Lo inhiben o no tienen ningún impacto en el efecto anticoagulante. La inhibición del enantiómero S-warfarina tiene mayor relevancia clínica, ya que este presenta más potencia como VKA (36).

El metronidazol y trimetoprim-sulfametoxazol inhiben el aclaramiento de la S-warfarina potenciando así su efecto en el tiempo protrombina (PT). La cimetidina y el omeprazol inhiben el aclaramiento del R-isómero potenciando el PT de manera modesta. La amiodarona es un inhibidor potente del aclaramiento metabólico de ambos enantiómeros y potencia el efecto de anticoagulación. Otros fármacos inhiben este efecto anticoagulante como los barbitúricos, rifampicina, azatioprina, carbamazepina al aumentar el aclaramiento a través de la inducción del metabolismo hepático. El consumo de alcohol a largo plazo tiene un potencial similar de aumentar el aclaramiento de

Warfarina; sin embargo, la ingesta de cantidades importantes de vino tienen poca influencia en el TP en sujetos normales (36).

Otros fármacos influyen en la farmacodinamia de la warfarina a través de la inhibición de la síntesis o el aumento del aclaramiento de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Por ejemplo, en el caso de cefalosporina de segunda y tercera generación, generan un aumento de la actividad anticoagulante. Las dosis de salicilatos mayores de 1.5 gramos por día, la eritromicina, sulfonamidas, y los esteroides anabólicos pueden aumentar el efecto también. El acetaminofén potencia el efecto cuando se utiliza por periodos prolongados. En el caso de la heparina, sólo genera un leve efecto en la prolongación del TP cuando se utiliza en dosis terapéuticas (36).

Medicamentos como la aspirina, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y penicilinas en altas dosis aumentan el riesgo de sangrado asociado a warfarina por la inhibición de la función plaquetaria. Además, en el caso de aspirina y AINES pueden producir erosiones gástricas que aumentan el riesgo de sangrado digestivo alto, incluso los inhibidores de COX-2 los cuales inicialmente se pensaba que eran menos propensos a generar sangrados en tracto gastrointestinal (36).

Los suplementos nutricionales y productos a base de hierbas son un problema particular, ya que los pacientes no informan acerca de su uso. Cerca de un tercio de los sujetos con warfarina toman este tipo de productos. No existen medidas estándar del contenido de dichos productos ni reportes de interacciones (36).

Entre los grupos más reconocidos que generan interacción farmacológica se encuentran los antibióticos, tanto antibacterianos como antifúngicos (ciprofloxacina, amoxicilina/clavulonato, amoxicilina, norfloxacina, ácido nalidíxico, terbinafina, fluconazol, metronidazol, miconazol, etc), los antiplaquetarios como la aspirina, los hipolipemiantes (simvastatina, fluvastatina, gemfibrozil), antiarrítmicos (amiodarona, diltiazem, propranolol), AINES, anticonvulsivantes, antitiroideos y hormonas tiroideas (36).

2.10. Manejo de los episodios de sangrado en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales

El tratamiento con warfarina tiene una mayor asociación con sangrados que requieren hospitalización, transfusión, procedimientos para hemostasia y cambios de la terapia antitrombótica. La reversión del efecto de la warfarina con vitamina K, plasma fresco congelado, concentrados de complejo protrombínico o factor recombinante VIIa ha demostrado reducción del INR; sin embargo, el efecto de estas intervenciones en el desenlace clínico aún es incierto. Retraso en la presentación clínica, retrasos en la infusión del agente para revertir el efecto, corrección incompleta del INR y el riesgo protrombótico debilitan la efectividad de estos agentes en la práctica habitual (28).

En el caso de los DOACs, el primer paso que seguir es la suspensión del tratamiento, ya que por su vida media corta es posible que no se requiera de ningún tratamiento para la reversión; sin embargo, en situaciones de sangrado mayor que amenaza la vida o cirugía de emergencia se deben de iniciar las medidas para la reversión. Se debe de mantener control del sangrado activo y el soporte hemodinámico necesario. Se puede considerar la transfusión de hemocomponentes en caso de ser necesario, como plaquetas en aquellos pacientes en tratamiento concomitante con antiplaquetarios, y realizar estudios de laboratorio de rutina así como pruebas de coagulación según disponibilidad en el centro de salud (43).

En el caso del tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) tradicionalmente utilizada para determinar la anticoagulación con heparina no fraccionada, los DOACs

pueden tener un efecto variable. En el caso del dabigatrán, en un rango terapéutico se espera prolongación de TTPa, y aún con niveles normales de este puede haber efecto residual del tratamiento. En casos de niveles supra terapéuticos de dabigatrán se puede observar una prolongación del INR cuando los niveles se encuentran 4 veces mayor al límite superior de la concentración terapéutica, y un tiempo de trombina (TT) normal excluye actividad de dabigatrán (43).

Para los inhibidores directos del factor Xa se no se espera prolongación del TTPa; a menos de que los niveles sean supratrapéuticos, se utiliza el antifactor Xa cromogénico (43).

Entre los tratamientos de reversión existe el Andexanet Alpha, el cual es un factor recombinante humano modificado del factor Xa, el cual carece de actividad enzimática y revierte la actividad anticoagulante de los antagonistas del factor Xa, tanto oral como IV, unos minutos luego de su administración. Otro agente es el ciraparatang (PER977), el cual es un antídoto diseñado para revertir tanto los inhibidores directos de la trombina como los inhibidores del factor Xa. Ninguno con disponibilidad en Costa Rica (31,43,44).

Se han realizado estudios aleatorizados a doble ciego controlados con placebo acerca de la seguridad de andexanet para la reversión segura de los efectos del apixaban y rivaroxabán en sujetos mayores, observando cambios en la actividad del antifactor Xa y en la producción de trombina sin eventos adversos de severidad ni trombóticos. Esto es consistente con su mecanismo de acción, el cual se relaciona con una alta afinidad de unión al inhibidor del factor Xa intravascular reduciendo los niveles plasmáticos del anticoagulante no unido a proteínas. Se observa su efecto máximo dentro de los primeros

2 a 5 minutos posteriores a la administración en bolo, obteniendo los marcadores de anticoagulación a niveles basales dentro de 1 a 3 horas posteriores al término de la administración. Es importante mencionar que los estudios no han sido realizados en pacientes que requieran reversión urgente (44).

El Idarucizumab, aprobado en el 2015 por la Food and Drug Administration y la agencia Europea de Medicina, es un fragmento de anticuerpo humanizado, el cual se une al dabigatrán -tanto el que se encuentra libre como unido a la trombina- con alta afinidad y revierte el efecto de manera rápida y dosis dependiente, sin sobrecorrección o producción de trombina. Se han realizado estudios en sujetos de 65 a 80 años y de 45 a 80 años con enfermedad renal crónica leve o moderada, demostrando reversión inmediata y completa del efecto anticoagulante sin efectos procoagulantes (12,43,45).

El estudio del efecto de reversión del idarucizumab en dabigatrán activo (REVERSE AD por sus siglas en inglés) fue realizado en pacientes que presentaron un episodio de sangrado severo o intervención quirúrgica de urgencia en tratamiento con dabigatrán, encontrando una reversión del efecto anticoagulante del 88 al 99%, reportando hemostasia normal en un 92% de los que requirieron intervención quirúrgica de urgencia. No se presentaron episodios relacionados con la seguridad en un 90% de los participantes. El idarucizumab no se encuentra disponible en nuestro país (45).

Tanto para reversión opcional del efecto anticoagulante por dabigatran, apixaban y rivaroxabán está descrito el uso de ácido tranexámico 25mg/kg IV como agente para reversión opcional en caso de no contar con tratamientos de primera línea (43).

El plasma fresco congelado (PFC) es un derivado sanguíneo que contiene todos los componentes inactivos de la coagulación en concentraciones fisiológicas, y su utilidad radica en la reversión del efecto de los AVK. No es útil en los DOACs, ya que estos únicamente se unen a factores activos, por lo que el tratamiento en estos casos no consiste en reponer factores inactivos (43).

El concentrado de complejo protrombínico (CCP) contiene alta concentración de factores de coagulación, dependiendo del agente utilizado, puede contener 3 factores (II, IX, X) o cuatro factores (II, VII, IX, X). Este último puede ser activo o inactivo determinado por el componente del factor VII. El CCP ha demostrado su reversión exitosa en el caso de los AVK y es considerado de primera línea para sangrado secundario a estos fármacos produciendo una reversión del INR de 15-20 minutos después de su colocación. Los factores de coagulación se encuentran 25 veces más concentrados en comparación al plasma fresco congelado (por lo que estos asocian mayor riesgo de sobrecarga de volumen), además de que el tiempo para reversión del INR es de 6 a 24 horas. El CCP si confiere un riesgo protrombótico y su disponibilidad no se encuentra en todas las instituciones, además de que tiene un alto costo (43).

2.11. Anticoagulación en el adulto mayor

La edad mayor de 65 años implica un riesgo de ECV alto en continuo aumento, que además potencia otros factores de riesgo . La incidencia de FA aumenta de 0.1% en adultos menores de 55 años a 9% en aquellos mayores de 80 años. El envejecimiento de la población aumenta no sólo la incidencia de FA, sino también la multimorbilidad. En Estados Unidos el promedio de enfermedades presentes en el adulto mayor son 6, siendo la FA la onceava más frecuente (12,15).

La multimorbilidad es la coexistencia de 2 o más condiciones crónicas, la cual se asocia con un aumento del riesgo cardioembólico y con peores resultados posteriores al evento. Los pacientes con multimorbilidad tienen un 37% de riesgo mayor para presentar peores resultados funcionales luego de un evento isquémico. Los ECV isquémicos por FA se asocian con mayor estancia intrahospitalaria, mayor incidencia de discapacidad y aumento de la mortalidad. En pacientes con ECV y multimorbilidad se presenta un aumento de 2.5 veces en la mortalidad a los 30 días y a los 5 años. Por lo tanto, la multimorbilidad debe de ser considerada a la hora de definir el manejo en el adulto mayor, ya que afecta a la mayoría de los pacientes mayores con FA. Ha sido documentado que aquellos adultos mayores con multimorbilidad pueden asociar factores que aumentan el riesgo de discontinuidad en el tratamiento anticoagulante, entre ellos la disminución en la función cognitiva, la pobreza, la polifarmacia, la depresión y la ausencia de una red de apoyo social (15,22).

A pesar de la amplia evidencia clínica y guías de consenso que apoyan la anticoagulación para la mayor parte de población adulta mayor, la anticoagulación se

mantiene en subuso. Por cada década de vida en la población adulta mayor hay una disminución del 14% en el uso de warfarina. Resultados de distintos estudios internacionales prospectivos observacionales muestran que muchos de los pacientes con FA elegibles para tratamiento con anticoagulación oral por su alto riesgo de ECV no son tratados, principalmente los adultos mayores (3,15).

Lograr y mantener el rango terapéutico tan estrecho de INR frecuentemente es un reto en la población adulta joven, pero aún más en adultos mayores con múltiples factores que afectan su control, como la polifarmacia, que predispone a un aumento de las interacciones farmacológicas con el tratamiento anticoagulante, una ingesta dietética de vitamina K inconsistente y la multimorbilidad. Se ha señalado en múltiples estudios que sólo el 50% de la población con estas características permanece en rango terapéutico (1,15).

En la población adulta mayor se ha identificado que un TRT <40% no confiere ningún beneficio en la supervivencia. En un estudio realizado por A. Porter et al., en mayores de 80 años anticoagulados con warfarina por FA no valvular, se documentó que el TRT en esta población es extremadamente bajo. Esto expone a los pacientes a un riesgo significativo, tanto de sangrado como de ECV isquémico. Por lo tanto, se debería de considerar el uso de anticoagulantes orales más nobles en esta población. Además, estos pacientes representan mayores gastos relacionados con cuidados de salud, sangrado y ECV isquémico (7,8).

El beneficio clínico neto en FA. se puede evaluar sopesando el beneficio absoluto (ECV prevenidos) con el riesgo absoluto (hemorragias inducidas) del tratamiento

anticoagulante. En el estudio clínico BAFTA (Tratamiento de la Fibrilación Auricular del adulto mayor en Birmingham por sus siglas en inglés), se cuantificó el beneficio neto seleccionando pacientes mayores de 75 años (edad media 81.5 años) al azar para un tratamiento con aspirina 75mg por día o warfarina con un INR meta de 2 a 3. Se documentó una reducción considerable de ECV con warfarina en un tiempo de seguimiento de 2.7 años, con un riesgo relativo de 0.48 y un número necesario a tratar (NNT) de 50. No se demostró diferencia en el riesgo de sangrado entre los 2 grupos, confirmando la efectividad y seguridad de la warfarina en el adulto mayor. Aunque el riesgo de ACO aumenta conforme el paciente envejece, el beneficio clínico neto de la warfarina se acumula con el tiempo porque los pacientes desarrollan simultáneamente más factores de riesgo para ECV (15).

El riesgo de sangrado aumenta significativamente con la edad, con un aumento del 32% en todos los eventos de sangrado y un 46% en eventos de sangrado mayor por cada 10 años de aumento en la edad en comparación con menores de 40 años. Además, la población adulta mayor requiere dosis menores para lograr el mismo INR meta en comparación con jóvenes, lo que también explica parte del mayor riesgo de sangrado que asocian. En adición, los mayores tardan un tiempo mayor en normalizar un NIR elevado, lo que resulta en una exposición prolongada a niveles cargados de riesgo por encima del rango objetivo. Esto lleva a varios médicos a evitar la prescripción de anticoagulantes, particularmente en el adulto mayor. Se ha encontrado que el uso de warfarina disminuye con la edad, encontrándose que sólo un 47% de sujetos entre 69-79 años con indicación de anticoagulación se encuentran anticoagulados, sólo un 24% entre los 80-89 años y un

15% en mayores de 90 años. Esta situación predispone a la población adulta mayor con FA a un alto riesgo de ECV y sus complicaciones asociadas (32,46).

La evaluación del beneficio clínico neto de anticoagulación en pacientes de edad avanzada o con pluripatología debe de ser según los riesgos y la expectativa de vida. A diferencia de los pacientes que han participado en los estudios clínicos, algunos de los pacientes en la práctica presentan fragilidad y asocian mayor riesgo de sangrado y mayor comorbilidad. Enfocarse en ECV como resultado primario genera un fallo a la hora de dejar de lado otros resultados importantes para el paciente. En pacientes con multimorbilidad con expectativa de vida limitada, el beneficio clínico neto basado en prevención de ECV puede sobrestimar el beneficio de la anticoagulación. De la misma manera ocurre en sujetos con deterioro cognitivo, lo cual es un reto para la anticoagulación si el sujeto presenta una pobre red de apoyo, además de que se asocia con un riesgo aumentado de eventos vasculares y de sangrado mayor. En el caso de esta población, el uso de NOACs simplifica la terapia anticoagulante, ya que no requiere monitoreo de rutina, sin embargo, como se mencionó de previo, se requiere de una adecuada adherencia por la vida media corta de estos fármacos, lo que traduce que, al realizar omisión de una dosis, podría disminuir el beneficio para prevención de ECV (1,15).

El miedo o antecedente de ECV hemorrágico por trauma asociado a caídas influye en los clínicos para evaluar el riesgo-beneficio de continuar con la anticoagulación. El riesgo real de las hemorragias intracraneales asociadas a caídas es difícil de determinar, ya que los pacientes con caídas son excluidos de los estudios clínicos. Un estudio

prospectivo de cohorte en pacientes adultos con riesgo muy alto de caídas en anticoagulación no documentó aumento en el riesgo de sangrado mayor en comparación con los de riesgo bajo de caídas. Otro estudio en pacientes con FA documentó que los pacientes con alto riesgo de caídas asocian el doble de riesgo de hemorragia intracraneal, pero el beneficio de prevención de ECV excede el riesgo en aquellos con mayor riesgo de ECV. Se dice que un paciente debe de caer 295 veces por año antes de que el riesgo de una hemorragia intracraneal sobrepase el beneficio de prevención de ECV. En pacientes con menor riesgo trombótico (CHA₂DS₂-VASC 0-3 puntos), el riesgo asociado a caídas podría ser mayor que el beneficio. Sin embargo, es importante hacer énfasis en que la calidad de la evidencia es limitada. En general, el beneficio del tratamiento con warfarina es positivo en adultos mayores con FA con riesgo de caídas, aún en un contexto de alto riesgo de sangrado. Un estudio reciente reportó una pequeña proporción de pacientes con FA con antecedente de caídas previas (1.1% de más de 7000 pacientes), la cual se asociaba con aumento del riesgo de ECV, sangrados y mortalidad por todas las causas; sin embargo, no se encontró una relación significativa de caídas previas con riesgo de ECV hemorrágico en pacientes con anticoagulación oral (15,47).

La polifarmacia es otra consideración importante en la prescripción de anticoagulación en el adulto mayor. Aproximadamente, el 50% de los usuarios de servicios médicos en Estados Unidos reportan la ingesta de 5 o más medicamentos. El aumento en la cantidad de medicamentos ingeridos aumenta el riesgo de efectos adversos e interacciones farmacológicas, principalmente en el uso de warfarina. Por los efectos negativos de la polifarmacia se hace énfasis en la desprescripción de fármacos, simplificando el esquema según las prioridades clínicas. Dado que el beneficio absoluto

de los anticoagulantes aumenta con la edad, al igual que los factores de riesgo, los anticoagulantes orales son uno de los medicamentos que confieren mayor beneficio en esta población (15).

Un reporte realizado por el Programa de Fibrilación Auricular EURObservacional (EORP-AF, por sus siglas en inglés) sugiere que la terapia antiplaquetaria (principalmente aspirina en monoterapia o en combinación con ACOs) es frecuentemente prescrita en la práctica clínica (30.7%), principalmente en pacientes con alto riesgo de ECV o sangrado. El uso de antiplaquetarios aumenta el riesgo de sangrado en un 8.7% en pacientes con HASBLED de 0 puntos, hasta a un 29.4% en aquellos con HASBLED de 4 puntos. Esta errónea percepción de menor riesgo de sangrado asociado a aspirina en comparación con los ACOs proviene de estudios antiguos. Un meta-análisis de pacientes mayores de 75 años mostró un riesgo menor al 2.2% de ECV isquémico a costas de un 1.7% de riesgo mayor para episodios de sangrado mayor con warfarina; sin embargo, la población adulta mayor fue subrepresentada en los ensayos. Otro estudio más contemporáneo, aleatorizado controlado con dosis ajustada de warfarina para INR meta de 2-3 en comparación con 75mg de Aspirina por día para prevención de ECV isquémico en adulto mayor con FA (todos mayores de 75 años con una edad media de 81.5 años) demostró que no existe diferencia significativa en la incidencia de ECV hemorrágico (0.5% en comparación con 0.4%) y sangrado extracraneal (1.4% en comparación con 1.6%) (todos $p > 0.05$). No hubo diferencia en la incidencia anual de sangrado mayor, (1.9% vs. 2.0%, RR 0.97; 95% CI, 0.53–1.75) y el punto primario de ECV fatal o incapacitante, otras hemorragias intracerebrales o embolismo arterial se vio significativamente reducido por el tratamiento con warfarina en comparación con

aspirina, sin ninguna interacción significativa asociado a la edad y al tratamiento (RR 0.48; 95% CI, 0.28–0.80, $p = 0.003$). El uso de Aspirina fue asociado a mayor cantidad de eventos adversos (incluido sangrado) en comparación con warfarina en otro estudio realizado en octogenarios con FA (2,48–50).

La anticoagulación oral sostiene la promesa tanto de mejorar la calidad de vida como de impedirla; dado que puede prevenir un ECV, pero también puede resultar en efectos adversos significativos que tengan impacto en el estilo de vida del paciente. Los estudios dirigidos para cuantificar el impacto de la anticoagulación oral en la calidad de vida han documentado, en general, efectos mínimos. En un ensayo aleatorizado para tratamiento con warfarina a largo plazo se encontró que los pacientes en tratamiento no presentaron diferencias en actividades diarias ni en la calidad de vida global en comparación con los pacientes sin tratamiento. Todo ello a pesar de los supuestos estudios que han comparado el tratamiento con warfarina con medicamentos de manejo más simple (como aspirina o dabigatrán) no han encontrado diferencia sustancial en la calidad de vida (15).

La complejidad de la anticoagulación en adulto mayor con multimorbilidad y polifarmacia limita la translación de las recomendaciones basadas en la evidencia. Se debe de tomar en consideración el beneficio de prevención de ECV contra el riesgo de sangrado, seguridad de administración, calidad de vida y condiciones médicas coexistentes (15).

2.12. Tiempo en rango terapéutico

El uso del tiempo en rango terapéutico ha ido en aumento progresivo como una medida para cuantificar la calidad de anticoagulación en pacientes tratados con warfarina. Este ha surgido ante la necesidad de optimizar el monitoreo de este fármaco debido a su gran variabilidad farmacocinética y rango terapéutico estrecho. A pesar del amplio uso de warfarina durante décadas y los recursos atribuidos, la calidad en el uso de esta persiste subóptimo y los cambios han sido mínimos desde 1990. Estudios previos han demostrado que el TRT es un predictor tanto de eventos de sangrado como de eventos trombóticos. Por lo anterior, el TRT ha sido adoptado ampliamente como un predictor confiable para la evaluación de la calidad de anticoagulación crónica con warfarina (23,42,51).

Múltiples análisis dan soporte al hecho de que el TRT es un fuerte predictor de eventos adversos, y que no es un sustituto del tiempo supra o subterapéutico para determinar el riesgo de sangrado o ECV respectivamente. Más bien, es un marcador general de la incapacidad de controlar el INR lo cual predispone a los sujetos a eventos indeseables. Estos resultados lo que enfatizan es la importancia de mantener un TRT alto y en la cautela contra la complacencia al permitir que el INR esté por debajo del rango meta como protección contra sangrado (42).

En el ensayo realizado por Nieuwlaat et al. se confirma una asociación entre el TRT y eventos trombóticos y de sangrado. Se encontró que el tiempo inferior al rango fue mayor durante los 2 meses previos al ECV, y el tiempo superior al rango fue solamente en el mes previo al sangrado. Es decir, no hubo alteración en el TRT durante todo el periodo en el cual el sujeto se encontraba en tratamiento. Esto sugiere que no hay

utilidad en el cálculo del tiempo inferior o superior al rango terapéutico, ya que es poco el tiempo en el que se nota la alteración en el TRT previo al evento. El tiempo subterapéutico también ha sido significativamente asociado a sangrado, por lo que no necesariamente significa que un TRT subóptimo se correlaciona con mayor riesgo trombótico. El TRT refleja la intensidad apropiada y no necesariamente la estabilidad del régimen de anticoagulación. Un TRT bajo se asocia con eventos adversos, por lo que se menciona que traduce la calidad de anticoagulación más que una implicación fisiológica. Los casos tanto de sangrado como de eventos isquémicos tuvieron un TRT de un 7 a 10% inferior en comparación a los controles (42,51).

Los pacientes en servicios de cuidado a largo plazo en los cuales se realizan controles de INR seriados, y la warfarina es administrada por enfermería, pasan el 50% del tiempo fuera del rango terapéutico, aumentando en un 2.5 a 5 veces el riesgo de muerte, eventos tromboembólicos; y en el caso de INR altos (>4.5) a eventos de sangrado. Otro estudio realizado en Canadá documentó un promedio de TRT del 54% (23).

Un ensayo realizado por Rojas et al. documentó 563 residentes en hogares de retiro con anticoagulación oral por FA o trombosis venosa profunda (TVP), de los cuales 213 recibían warfarina con una edad promedio de 85 ± 8 años. El desempeño cognitivo medio y funcional corresponden a una alteración moderada, con un promedio de 9.7 ± 3.4 medicamentos regulares, y una media de 7.5 ± 2.7 condiciones de comorbilidad. Los factores de riesgo más comunes para sangrado fueron disminución del hematocrito, hospitalización, INR >4.5 , antecedente de sangrado mayor y visita al servicio de emergencias. Se utilizó la herramienta HAS/bled para estimar el riesgo de sangrado,

documentando un riesgo leve-moderado (puntaje 0-2) en un 83% de los usuarios con warfarina, y un riesgo alto en el 17% (puntaje ≥ 3). Se documentó un uso subóptimo de los anticoagulantes orales en esta población, con un TRT promedio de 64% y con el 44% de la población con un INR inferior al 60%. Los resultados encontrados por Reges et al. después del análisis de una muestra de 23 241 sujetos con FA no valvular en tratamiento con warfarina, reportan un TRT medio del 42% , en donde únicamente el 4% tuvo un TRT $>70\%$ (23,52).

El TRT en la práctica clínica podría ayudar a optimizar la calidad de anticoagulación oral en pacientes con FA y así mejorar los resultados en pacientes anticoagulados. El aumento en el control de warfarina o del TRT mejora la seguridad y eficacia del uso de warfarina, ya que los pacientes no se ven beneficiados de su uso a menos de que obtengan cierto nivel de control (9,22).

2.12.1. Cálculo y valores de corte

El método más utilizado para el cálculo del TRT es el método de Rosendaal, el cual utiliza una interpolación lineal entre cuantificaciones séricas de INR sucesivas para asignar un valor de INR a los días comprendidos entre las mediciones durante un intervalo prolongado (42,51,53).

El método de Rosendaal ha sido propuesto por múltiples estudios como el método de elección para el control de la anticoagulación de los pacientes en tratamiento con warfarina por su alta validez y reproducibilidad. Sin embargo, presenta limitaciones, ya

que valores de INR muy alejados al rango terapéutico generan un sesgo en los resultados finales (53).

Valores de INR fuera del rango se asocian a serios efectos adversos como ECV, infarto agudo de miocardio, episodios de sangrado mayor y muerte. Según los estudios, un TRT entre 60% y 70% reduce el número de eventos adversos y minimiza el riesgo de ECV isquémico y hemorragia intracraneal. Existen múltiples estudios en los que se definen diferentes cortes para el TRT. Por ejemplo, en el estudio ACTIVE W (Estudio en FA con Clopidogrel e irbesartan para prevención de eventos vasculares por sus siglas en inglés) se observó que los pacientes tratados con AVK con TRT superior a 65% asociaron mayores beneficios en comparación con clopidogrel y aspirina para prevención de eventos vasculares, y aquellos con TRT menor de 65% no obtuvieron ningún beneficio (23,42).

En un estudio reciente se ha demostrado que el TTR es un predictor independiente de eventos adversos mayores cardiovasculares, y la edad se asocia a su vez a este tipo de eventos adversos. En los ensayos SPORTIF III y V, pacientes con un TTR por debajo del 60% tenían una mortalidad más alta y mayor incidencia de sangrado (54,55) .

Se realizó un ensayo multicéntrico transversal en 14 clínicas de anticoagulación, con pacientes con FA no valvular en tratamiento con warfarina por más de un año. En el análisis se incluyeron un total de 1190 pacientes con una edad media de 74.9+/- 9.9 años, con un 52.5% hombres, y se utilizó el método de Rosendaal para calcular el TTR. La mediana del TTR fue de 67.5%, durante el 55% del TTR el INR fue >3. El 40% de estos pacientes tuvieron un TTR < 70%. Otro ensayo realizado por Madhavan et al. demostró que en pacientes con FA con TRT <69% se asocia con un riesgo de ECV, isquemia

cerebral transitoria y muerte similar o mayor a los sujetos sin tratamiento con warfarina (9,56).

La existencia de TRT promedio del 64% es alarmante, considerando que existe evidencia de que el tratamiento con warfarina no ofrece ningún beneficio sobre la terapia antiplaquetaria para pacientes con fibrilación auricular con TRT entre 58-65% (23).

Wan et al. documentaron por medio de un metaanálisis que una mejora del 7% en el TRT podría generar una reducción de hemorragias de 1 evento por 100 años -paciente, mientras que una mejora del 12% en el TRT puede reducir los eventos tromboembólicos a 1 evento por 100 años-paciente (57).

Los análisis contemporáneos de pacientes con buen control del TRT ($TRT > 75\%$), en comparación con aquellos con un pobre control ($TRT < 60\%$) han demostrado la diferencia en la incidencia anual de muerte, ECV o embolismo sistémico (2.76% vs 5.98%, $P < 0.01$), infarto miocárdico (0.62% vs 1.38%, $P = 0.04$), muerte por todas las causas (1.69% vs 4.2%, $P < 0.01$) y sangrado mayor (1.58% vs 3.85%, $P < 0.01$) (55).

Aspinall et al reportaron que el 49% de sus pacientes se encontraban en rango terapéutico al menos el 50% del tiempo, y otro ensayo realizado en Brasil por De Barros et al menos de la tercera parte de los pacientes (1220 pacientes) se encontraron con un $TRT > 65\%$ (58,59).

Los pacientes con mayor riesgo de eventos tromboembólicos tienen menos probabilidades de estar en el rango de INR deseable por lo menos 50% del tiempo. Existe la necesidad de un control más cuidadoso de la anticoagulación entre estos pacientes (55).

En el análisis de Okamura et al. el sexo y la raza no influyeron en el TTR, y no se encontraron diferencias significativas según el sexo. Sin embargo, Singer et al. mostraron que los pacientes masculinos tenían mayor TTR que las mujeres (56.4 ± 21.2 vs 53.3 ± 21.3 $p < 0.001$); y Rose et al. mostró que el grupo con $TTR > 75\%$ tenía la menor proporción de mujeres (37,9%) en comparación con el grupo con $TTR < 60\%$ (46,5%, $p < 0,001$). Bhandari y otros informó que los pacientes afroamericanos pasaron menos tiempo en el TTR en comparación con los pacientes de raza blanca (32.2% vs 42.0%, $p < 0.001$) (54,60,61).

Singer et al. encontraron que los pacientes con una puntuación CHADS2 más alta (≥ 2) tenían un TTR más bajo que niveles medios (puntaje ≤ 2 : $TTR = 59.3 \pm 19.7$; puntaje 3-6: $TTR < 55.1 \pm 21.3$; $p < 0.01$). Además, otro estudio mostró que la puntuación CHADS2 no influyó en TTR. Además, Singer et al. mostraron que los pacientes con insuficiencia cardíaca tenían niveles medios de TTR más bajos (52.9 ± 21.2 vs 59.0 ± 20.7 $p < 0.001$), y Rose et al. encontraron que la falla cardíaca se asoció con un control deficiente ($TTR < 60\% = 26.1\%$ vs $TTR > 75\% = 20.5\%$ $p < 0.001$) (54,60).

2.12.2. Factores que alteran o predicen un TRT anormal

La eficacia y seguridad del uso de warfarina se encuentra fuertemente asociada al TRT, pese que el TRT mejora con el tiempo se estima que al menos un tercio de los pacientes persisten fuera del rango hasta durante un año. Por lo tanto, es importante determinar de manera temprana cuales pacientes con warfarina tendrán un TRT efectivo (5).

Los VKAs son efectivos y con un perfil de seguridad adecuado si son bien controlados, con un buen control de la calidad de la anticoagulación determinada por el tiempo en rango terapéutico mayor al 70%. Sin embargo, un TTR adecuado es difícil de obtener en la práctica clínica, y algunos de los factores determinantes para alcanzar un TRT óptimo se han incorporado en el puntaje SAMe-TT2R2. Esta escala fue desarrollada para la predicción del TRT en pacientes con FA. El puntaje SAMe-TT2R2 se define como: 'Sexo femenino, Edad <60 años, Historial médico (al menos 2 de los siguientes: hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria / infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular previo, enfermedad pulmonar, enfermedad hepática o renal), tratamiento (medicamentos que interactúan, por ejemplo, amiodarona para el control del ritmo): todos 1 punto; más consumo actual de tabaco (2 puntos) y raza (no caucásico, 2 puntos). Fue creada y validada utilizando un periodo de 12 meses, por lo que no presenta un desempeño adecuado para la práctica clínica. Pacientes con un puntaje adecuado en esta escala, tienden a manejar TRT mayores en comparación con aquellos que no. Un puntaje mayor a 2 predice un TRT anormal. Aunque la predicción del TTR es modesto, el puntaje es utilizado para pacientes con poco éxito con el tratamiento VKA, con el consecuente riesgo de tromboembolismo, muerte o hemorragia. Estos pacientes deben ser objeto de una revisión con mayor regularidad, con intervenciones educativas o el uso de NOACs. Se podría considerar el uso de NOACS en aquellos pacientes en los que se identifique un $TTR < 65\%$ (3–5,12,62).

Se realizó una comparación entre 2504 pacientes con INR completamente dentro del rango por 6 meses, con 3569 pacientes con al menos un INR fuera del rango, y se

encontró que los predictores independientes de estabilidad eran edad mayor de 70 años, ausencia de enfermedades crónicas y género masculino. Insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes y un INR meta mayor de 3 fueron asociados a inestabilidad. Un aumento en la actividad física repentino puede disminuir el efecto anticoagulante por lo que se aumentan los requerimientos de la dosis. Con respecto a la falla cardíaca existe evidencia que demuestra que los marcadores de severidad como admisiones hospitalarias por insuficiencia cardíaca se asocian con el TRT como un factor independiente. Existen diferentes mecanismos potenciales por los cuales la severidad de la falla cardíaca podría ser un factor de riesgo importante para un TRT subóptimo. Es posible que la fluctuación de volumen con sobrecarga intermitente pueda afectar la absorción intestinal y el metabolismo de la warfarina (36,63).

Según los resultados del ensayo realizado por Vijenthira et al., tres o más cambios en la dosis de warfarina o tres o más cuantificaciones de $\text{INR} \leq 1.7$ son sustitutos simples para identificar pacientes con un $\text{TRT} \leq 65\%$, con una sensibilidad para el cambio de dosis del 90% y una especificidad del 98% para la detección del $\text{TRT} \leq 65\%$ durante los primeros tres meses de inicio con el tratamiento (5).

Los cambios en el aporte dietético de vitamina K ayudan a lograr un INR con mayor estabilidad. Algunos estudios sugieren que se requiere cierto aporte diario de vitamina K para mejorar la estabilidad del INR; sin embargo, los estudios son pequeños y escasos. Pacientes con una ingesta usual alta de vitamina K presentaron menor riesgo de INR subterapéutico, posiblemente mediado por una reducción de la influencia en el INR mediada por un consumo incidental de vitamina K (36).

Aún permanece incierta la utilidad del TRT para predicción de eventos individuales y si cambios en el tratamiento basados en las observaciones del TRT pueden evitar efectos adversos futuros. Además, es incierta la importancia del tiempo inferior al rango terapéutico, y el rol que desempeña la variabilidad del INR (42).

Como se mencionó de previo, el tiempo debajo del rango terapéutico para ECV o superior al rango para sangrado, sólo se documentó aumentado 1 a 2 meses previo al evento. Dado que los sujetos tendrán comúnmente periodos de 1 mes fuera del rango sin presentar un evento, aún no se puede proveer alguna guía específica para actuar en un tiempo crítico de pobre control, por lo que el esfuerzo para optimizar el TRT debe de ser continuo (42).

Integrar la variabilidad del INR al TRT podría ser una opción para la predicción de ECV en los sujetos bajo anticoagulación con VKA. Se ha observado que los grandes saltos en los valores del INR predisponen a mayor riesgo, por lo que grandes cambios en las dosis para un valor de INR fuera de rango pueden ser contraproducentes y causar grandes fluctuaciones de INR. Esta podría ser una de las razones por las cuales se ha documentado mayor riesgo de sangrado en pacientes con TRT subterapéuticos, lo que se traduce en un pobre manejo de la anticoagulación, con cambios abruptos en el INR, generando intentos de una corrección abrupta de los mismos con mayores dosis de VKAs (42).

Como se documenta en el estudio realizado por Rojas et al, las determinaciones de INR con mayor frecuencia no aparenta traducirse en mejoría del TRT. Lo anterior es esperable cuando se toma en consideración la vida media de la warfarina (36-48 horas y

hasta más en adulto mayor). Cuando el INR de un paciente se encuentra estable, se puede realizar la prueba cada 4 a 6 semanas en ausencia de situaciones mitigantes. A su vez, las pruebas frecuentes pueden contribuir al aumento en los costos de salud, y reducir la calidad de vida. Además, sus hallazgos son consistentes con respecto a otros estudios en el contexto de bajo uso de warfarina, TRT subóptimo en pacientes de alto riesgo trombótico con bajo riesgo de sangrado, y en aquellos con demencia (36).

2.13. Función de las clínicas de anticoagulación

El requerimiento de un monitoreo periódico de la anticoagulación con warfarina secundario a su estrecho rango terapéutico y alto riesgo de complicaciones generó el nacimiento de las clínicas de anticoagulación desde 1950. En su trayectoria han experimentado distintos cambios según las necesidades de la población, la disponibilidad del personal de salud, la incorporación de nuevos anticoagulantes orales, entre otros (64).

Estudios retrospectivos no aleatorizados han reportado mejores resultados en pacientes cuando la anticoagulación es controlada por servicios de anticoagulación o clínicas de anticoagulación, en comparación con su médico personal. Estos estudios han registrado una incidencia de sangrado de 2.8 a 8.1% en pacientes controlados por su médico regular, y 6.2% de eventos trombóticos por paciente por año. Mientras tanto, en pacientes controlados en servicios o clínicas de anticoagulación se reporta una incidencia de sangrado mayor o trombosis de 1.4 a 3.3 % y de 0.7% a 6.3% por paciente por año respectivamente. El TRT varía de 56.7% en la práctica comunitaria a 65.6% en las clínicas de anticoagulación (36).

Las clínicas de anticoagulación han llevado a un mejoramiento en el control de la anticoagulación en los pacientes, sin embargo; el monitoreo frecuente de los tiempos de coagulación conlleva a consecuencias físicas, psicológicas, sociales y económicas tanto en el paciente como en los servicios de salud (65).

Optimizar el número y la variedad del personal de las clínicas es vital para su función y costos, y el personal requerido es variable según el perfil de cada clínica.

Incluso existen modelos de clínicas a cargo de una enfermera especializada. Las clínicas de alto perfil cuentan con personal farmacéutico adecuado y con personal de apoyo para educación del manejo no farmacológico, práctica clínica basada en la evidencia, personal altamente calificado, un ambiente de aprendizaje continuo y esfuerzos internos para cuantificar el desempeño (66,67).

Se han desarrollado dispositivos de medición de TP/INR de mano llamado coagulómetro, los cuales funcionan con sangra capilar, lo que ha conllevado a una autocuantificación de INR y auto control de la dosis de los AVK. Las ventajas de este sistema radican en la mejoría de la calidad de vida, mejor adherencia, monitoreo frecuente y mejoría en los resultados de la anticoagulación oral con disminución de las complicaciones asociadas. Existen diferentes modalidades, entre ellas la de automonitoreo, que consiste en un control semanal con el coagulómetro siendo enviado el resultado a la clínica de anticoagulación, en donde se revisa el resultado y se envía por correo. Al día siguiente se da la modificación de la dosis. Otra manera consiste en el automanejo, en el cual el paciente realiza el automonitoreo, pero además se responsabiliza de las dosis del tratamiento anticoagulante. Como medida de seguridad, las clínicas de anticoagulación realizan un monitoreo de los resultados de INR y los cambios en la dosis (65).

Se ha descrito también el seguimiento vía telefónica, sin embargo, su principal uso es en clínicas con menos recursos. EL manejo de la anticoagulación vía telefónica puede ser opción para aquellos pacientes confinados a su hogar, quienes no son capaces de trasladarse a las clínicas de anticoagulación ni a realizar un automonitoreo o autocontrol. La muestra para el INR es tomada en su hogar por un técnico de laboratorio,

y una enfermera se encarga de realizar la llamada telefónica para informar del resultado y del ajuste de la dosis. Los resultados de INR obtenidos con esta modalidad son comparables a los obtenidos con las clínicas de anticoagulación o con el automonitoreo con una disminución del costo (68,69).

En un estudio realizado en Estados Unidos de 159 clínicas de anticoagulación para determinar acerca de la estructura, función y servicios suministrados encontró una amplia variabilidad en estos parámetros ante la ausencia de guías o parámetros para definir el monitoreo preciso para la población, lo cual a su vez depende de los recursos con los que cuenten las diferentes instituciones, por lo que se debe de tomar dichas variables en consideración a la hora de establecer el control de un paciente (68).

Capítulo III. Objetivos

3.1. Objetivo general

Determinar el tiempo en rango terapéutico en adultos mayores de 60 años en anticoagulación crónica con warfarina por fibrilación auricular no valvular, en la Clínica de anticoagulados del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología de julio del 2018 a agosto del 2019, Costa Rica.

3.2. Objetivos específicos

3.2.1. Caracterizar la población sociodemográfica y clínica de los pacientes anticoagulados con warfarina por fibrilación auricular no valvular en la Clínica

de Anticoagulados del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología de julio del 2018 a agosto del 2019, Costa Rica.

3.2.2. Cuantificar el riesgo de evento cerebrovascular y riesgo de sangrado al inicio del tratamiento con warfarina a través de escalas validadas en los pacientes con fibrilación auricular no valvular, en la Clínica de anticoagulados del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología de julio del 2018 a agosto del 2019, Costa Rica.

3.2.3. Determinar el tiempo en rango terapéutico de los pacientes anticoagulados con warfarina por fibrilación auricular no valvular, en la Clínica de Anticoagulados del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología de julio del 2018 a agosto del 2019, Costa Rica.

Capítulo IV. Metodología

4.1. Tipo de estudios

Se realizó un estudio retrospectivo observacional descriptivo de revisión de expedientes el cual cuenta con la aprobación del Comité Ético Científico Institucional de la Caja Costarricense del Seguro Social.

4.2. Diseño del estudio

Para el análisis de este estudio se recolectó la información de los sujetos valorados en la clínica de anticoagulados, del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología de julio del 2018 a agosto del 2019, utilizando los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

4.2.1 Criterios de inclusión de los participantes

- Edad mayor a 60 años
- Se incluirán pacientes de ambos sexos
- Se incluirán pacientes de distintos grupos raciales
- Antecedente de fibrilación auricular no asociada a valvulopatía reumática ni asociada a válvulas protésicas
- Estar anticoagulado con Warfarina por al menos 8 meses
- Estar en control en la clínica de anticoagulados del Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología durante el periodo de julio del 2018 a agosto del 2019.
- Haber tenido al menos 5 visitas control consecutivas

4.2.2. Criterios de exclusión de los participantes

- Pacientes sin los resultados de INR control de alguna de las 5 citas consecutivas

4.3. Descripción de variables

Se emplearon variables tanto cualitativas como cuantitativas las cuales se describen a continuación.

4.3.1. Variables cualitativas

- Sexo femenino o masculino.
- Escolaridad según primaria completa o menos, secundaria incompleta o completa, grado técnico o universitario.
- Fármacos con interacción con warfarina según el registro en el expediente de haber sido prescrito durante el periodo de tratamiento con warfarina: hipolipemiantes, opiáceos, antiagregantes plaquetarios, hormona tiroidea, AINES, antiarrítmicos, antibióticos, inmunosupresores, quimioterapéuticos, antitiroideos, antifúngicos.
- Comorbilidades según el registro en el expediente que confirme presencia de alguna de las siguientes: insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, evento cerebrovascular/isquemia cerebral transitoria/ tromboembolismo, enfermedad vascular, historia de diabetes, enfermedad renal, enfermedad hepática.

4.3.2. Variables cuantitativas

- Edad cumplida en años-paciente agrupados en 60 a 74 años y de 75 años o más.
- Riesgo trombótico según el puntaje obtenido de la escala CHA₂DS₂VASc al inicio de la anticoagulación en números absolutos, agrupados en bajo riesgo con 1.4 puntos, moderado 5 a 6 puntos y alto de 7 o más puntos.

- Riesgo de sangrado según el puntaje obtenido de la escala HAS-BLED al inicio de la anticoagulación en números absolutos, agrupados en bajo riesgo de 0 a 1 punto, moderado con 2 puntos y alto 3 o más puntos.
- Tiempo en rango terapéutico obtenido a través del método de Rosendaal con los INR para las citas control, en porcentajes.

4.4. Análisis estadístico

La población de estudio fueron los pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por fibrilación auricular no valvular, atendidos en la Clínica de Anticoagulación del Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología (HNGG), durante el periodo comprendido entre julio de 2018 a agosto del 2019, correspondiendo a 353 sujetos. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se obtuvieron 98 pacientes de los cuales se recolectó la información de los expedientes tanto físicos como digitales en la hoja de recolección de datos. La información recolectada fue ingresada al programa de Microsoft Excel, con el cual también se calculó el tiempo en rango terapéutico según el método de Rosendaal. La información se exportó al paquete estadístico *Statistical Program for the Social Sciences* (SPSS), en su versión 24.

Como parte del análisis de datos se emplearon algunos estadísticos descriptivos tales como el promedio, desviaciones, proporciones, entre otros. A demás se realizaron pruebas de asociación para variables cualitativas, en este caso se empleó la prueba de chi-

cuadrado y la Prueba Exacta de Fisher, considerando el valor de $p < 0,05$ como significativo.

El estadístico chi-cuadrado indica si las variables son estadísticamente independientes, y debe cumplir supuestos como por ejemplo ser una muestra razonablemente grande, ningún valor esperado menor que 1 y la mayoría (más del 20% de los valores esperados) son al menos 5. Si estas condiciones no se cumplen, el estadístico será sesgado y por lo tanto, no podrá compararse con valores de la distribución teórica.

Capítulo V. Discusión de resultados

5.1. Resultados de datos y análisis estadísticos

El presente análisis se realizó tomando de la base de datos del archivo del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología, los pacientes valorados en la clínica de anticoagulados en la consulta de asistente especialista de julio del 2018 a agosto del 2019, en donde se controlaron 353 sujetos, de los cuales se excluyeron 211 por no presentar al menos 5 visitas control con INR correspondiente, 10 por presentar FA por causa valvular, 16 sujetos por no contar con un estudio ecocardiográfico, 16 sujetos por encontrarse en los primeros 4 meses de inicio de anticoagulación oral con warfarina, 1 sujeto en anticoagulación por un trombo intracavitario y 1 sujeto en anticoagulación por tromboembolismo pulmonar. Al final se obtuvo 98 participantes para el análisis de este estudio.

La exclusión de una cantidad significativa de sujetos evaluados en la clínica de anticoagulados en el periodo del ensayo, principalmente por no cumplir con al menos 5 visitas control, pudo generar un sesgo en este estudio.

5.2. Perfil sociodemográfico y clínico

De los sujetos incluidos en el estudio (n=98) la media de edad fue de 77.9 ± 6.4 años. El mayor número de sujetos se encuentra en el grupo de edad de 75 años o más, correspondiendo a un 71.4% de los sujetos (70 pacientes) (Tabla 2). Dicho hallazgo está en concordancia con Kilickap et al., quienes mencionan que la prevalencia de FA aumenta con la edad. La edad avanzada es un factor de riesgo para sangrado en los pacientes con FA, tanto de sangrado intracraneal como extracraneal, y cada aumento en 10 años de edad confiere un riesgo relativo de 1.3 para aumento de sangrado. Al ser el sangrado una complicación frecuente asociada a la anticoagulación oral, impera una adecuada calidad de anticoagulación en esta población, ya que de no ser así se predispone a una población vulnerable a mayor riesgo de complicaciones (1,15).

La mayoría de los pacientes en este estudio corresponde a mujeres, las cuales representan el 63.3% (62 pacientes) y el 36% hombres (36 pacientes). Es ampliamente conocido que la mayor prevalencia de FA es en hombres; sin embargo, por la mayor esperanza de vida en mujeres las cifras se igualan, y al encontrarse mayor representación en el grupo de 74 años o más, aunado al hecho de que las mujeres consultan más por sintomatología de palpitaciones y peor percepción de salud en comparación con los hombres, podría encontrarse una razón para este hallazgo. Sin embargo, en algunos estudios realizados se ha encontrado también predominio del sexo femenino dentro de

sus participantes. Además, la población del presente estudio no fue seleccionada a través de una muestra al azar por lo que no se extrapola a la población en general lo que explica una mayor prevalencia de mujeres en este análisis (10,16,53). (Tabla 2)

Con respecto a la escolaridad, se obtuvo que el 74.5 % de los sujetos (73 pacientes) presentaron primaria completa o menos, y únicamente 8 algún grado técnico o universitario (Tabla 2). Según Solano et al., se ha demostrado una relación directa entre la escolaridad y el desempeño terapéutico relacionado a la adherencia (64).

Se calculó el riesgo de ECV para los pacientes al inicio de la anticoagulación con warfarina a través del puntaje CHA₂DS₂VASc, tomando como rango de referencia para un riesgo leve con un puntaje de 1 a 4, moderado de 5 a 6 y alto de 7 o más. El 51% de los sujetos en este estudio presentaban un riesgo trombótico leve al inicio de la anticoagulación por FA no valvular (50 sujetos) (Tabla 1); sin embargo, al tomar en consideración la incidencia de ECV anual según el puntaje de dicha escala, un puntaje de 2 o más ya confiere un riesgo aumentado de complicaciones trombóticas. El 91.8% de los sujetos del presente estudio (90 pacientes) presentaban un puntaje de 3 o más, y el 78.54% (77 pacientes) un puntaje de 4 o más. La importancia de conocer esta información se traduce en conocer el riesgo de ECV/tromboembolismo (TE) según el puntaje. Aquellos pacientes con un puntaje de 3 asocia un riesgo anual de 3.2 de un evento trombótico (19). Según lo descrito por Rojas et al, aquellos pacientes con un puntaje de 4 o más presentan una tasa de hospitalización y muerte por tromboembolismo de 9.27 a 21.5 por 100 años-persona (23), por lo que es remarcable que la mayoría de la población del estudio asocia alto riesgo de complicaciones según el riesgo trombótico al inicio del tratamiento con warfarina.

Según el ensayo realizado por Reges et al. con 23 241 pacientes con FA no valvular, se registró que los pacientes con un riesgo tromboembólico alto son más propensos a presentar INR por debajo del rango en al menos un 50% del tiempo, por lo que se debe también de tomar en consideración a la hora de iniciar el tratamiento de estos sujetos.

Tanto en el ensayo realizado por Reges y el realizado por Singer se describe la variación del TRT con respecto al puntajes obtenido del CHA₂DS₂-VASc, conforme menor riesgo trombótico, mejores niveles del TRT. Singer et al. encontraron que los pacientes con una puntuación CHADS2 más alta (≥ 2) tenían un TTR más bajo que niveles medios (puntaje ≤ 2 : TTR = 59.3 ± 19.7 ; puntaje 3-6: TTR $< 55.1 \pm 21.3$; $p < 0.01$). Sin embargo, hay variabilidad en la literatura, ya que otro estudio mostró que la puntuación CHADS2 no influyó en TTR, por lo que aún se requiere de más estudios para confirmar esta asociación (52,61).

Se calculó el riesgo de sangrado al inicio de la anticoagulación con warfarina, a través del puntaje HAS-BLED. Se agruparon los resultados según el puntaje para determinar aquellos con un riesgo leve de sangrado (0-1 puntos), riesgo moderado (2 puntos) y riesgo alto (3 o más puntos). El 2% de los sujetos presentó un riesgo leve al inicio de la anticoagulación oral (2 sujetos) y en mayor proporción presentaron un riesgo alto (77 sujetos) (Gráfico 1). Rojas et al. registraron una baja frecuencia de uso de warfarina en los pacientes adultos mayores con alto puntaje en la escala HAS-BLED, por la preocupación del alto riesgo de sangrado cuanto más alto sea el puntaje. Es esperable encontrar menos pacientes con alto riesgo de sangrado de lo que en realidad se representa en nuestra muestra ya que a muchos pacientes con FA con alto riesgo de sangrado no se

les inicia tratamiento con anticoagulación oral por dicho temor, pese a que es conocido que el puntaje HAS-BLED no debe de utilizarse para excluir pacientes de la terapia anticoagulante oral. Además, el beneficio clínico con AVK es aún mayor en pacientes con alto riesgo de sangrado determinado con la escala HAS-BLED (19,23).

Se recolectó la presencia o ausencia de enfermedades relacionadas tanto con el riesgo trombótico como con el riesgo de sangrado, entre ellas insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, ECV, isquemia cerebral transitoria, tromboembolismo, enfermedad vascular, diabetes mellitus, enfermedad renal y enfermedad hepática. Se registró que 71 sujetos (72.4%) presentaban 2 o más comorbilidades con un máximo de 6, de los cuales el 73% (52 sujetos) se encontraron con un TRT subóptimo.

El hallazgo de la presencia de 2 o más enfermedades crónicas en la población del estudio es consistente con lo descrito por Parks et al donde se detalla a la multimorbilidad como la coexistencia de 2 o más condiciones crónicas, la cual afecta a la mayoría de los pacientes con FA por lo que debería de ser una consideración central para su manejo ya que se asocia según la literatura con aumento en el riesgo de ECV y peores resultados posterior al evento. Según lo establecido por Parks et al, la multimorbilidad se relaciona con un aumento del riesgo de pobre desempeño funcional posterior a un evento isquémico. Lo anterior asociado a mayor estancia intrahospitalaria, mayores tasas de discapacidad y aumento en la mortalidad (15).

La hipertensión arterial fue la enfermedad con mayor frecuencia en nuestro estudio (91 sujetos) al igual que lo descrito por Parks et al, seguida de ECV/ICT/tromboembolismo (35 sujetos) y de enfermedad vascular (35 sujetos). Se

presentaron con menor frecuencia enfermedad hepática (4 sujetos), enfermedad renal (22 sujetos) e insuficiencia cardíaca (25 sujetos) (Gráfico 2).

Durante el periodo del tratamiento con warfarina se registró el uso concomitante de otros fármacos conocidos por generar interacción fármaco-fármaco. Se tomaron en cuenta los hipolipemiantes, opiáceos, antiagregantes plaquetarios, hormona tiroidea, AINES, antiarrítmicos, antibióticos, inmunosupresores, quimioterapéuticos, antitiroideos y antifúngicos por sus interacciones ya conocidas con los VKA. De los 98 participantes, únicamente 26 utilizaron uno o menos fármacos dentro de los grupos mencionados, y los 72 restantes utilizaron 2 o más fármacos durante su tratamiento. Se documentó mayor frecuencia en el uso de hipolipemiantes (75 sujetos), antiplaquetarios (35 sujetos) y opiáceos (33 sujetos), destacando menor uso de antitiroideos y antifúngicos (1 sujeto) como se puede observar en la tabla 3. La media de fármacos utilizados por los pacientes fue de 2 ± 1 , con un mínimo de 0 fármacos y un máximo de 6 fármacos concomitantes (36) (Tabla 3).

Tabla 2. Características Sociodemográficas y clínicas de pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por fibrilación auricular no valvular, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG. Julio 2018 - agosto 2019.

Características sociodemográficas y clínicas	Total de pacientes	Porcentaje
Total	98	100.0
Sexo		
Hombre	36	36.7
Mujer	62	63.3
Grupo de edad		
60 a 74	28	28.6
75 o más	70	71.4
Escolaridad		
Primaria completa o menos	73	74.5
Secundaria completa o incompleta	15	15.3
Técnico o Universitaria	8	8.2
No indica	2	2.0
Riesgo Tromboembólico		
Leve (1 a 4)	50	51.0
Moderada (5 a 6)	33	33.7
Alta (7 o más)	15	15.3

Fuente: Expedientes de la Clínica de Anticoagulados del HNGG

Gráfico 1. Pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina con FANV, atendidos en la Clínica de anticoagulados del HNGG, según riesgo de sangrado. Julio- agosto 2019.

(En valor absoluto)

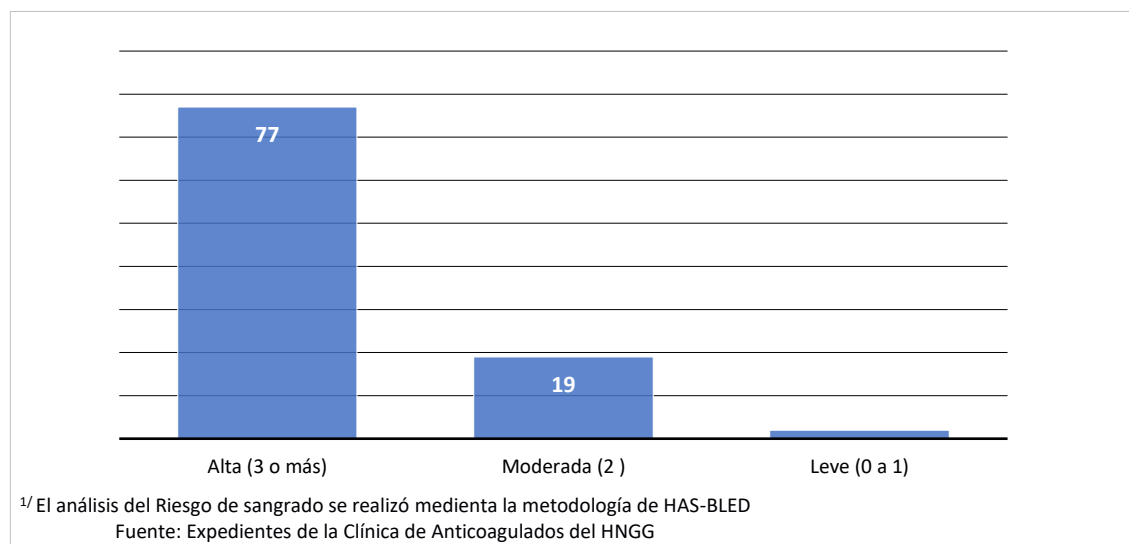


Gráfico 2. Pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por FANV, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según patologías registradas. Julio 2018- agosto 2019.

(En valor absoluto)

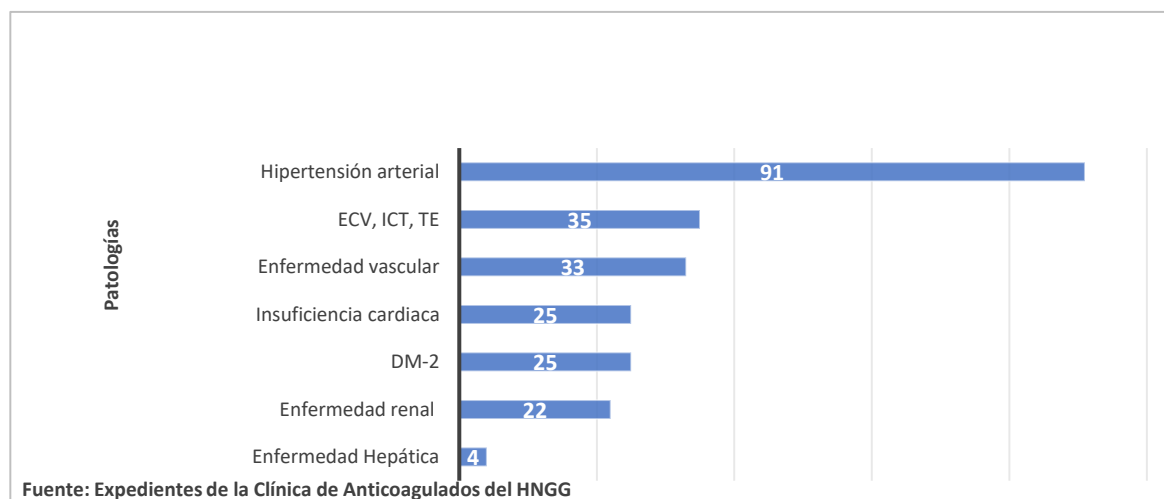


Tabla 3. Pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por FANV, atendidos en la clínica de anticoagulados del HNGG, según grupo de fármaco utilizado.

Grupo de fármacos	Total de pacientes	Porcentaje
Hipolipemiantes	75	76.5
Opiáceos	33	33.7
Antiagregantes plaquetarios	35	35.7
Hormona tiroidea	24	24.5
AINES	21	21.4
Antiarrítmicos	19	19.4
Antibióticos	19	19.4
Inmunosupresores	3	3.1
Quimioterapéuticos	3	3.1
Antitiroideos	1	1.0
Antifúngicos	1	1.0

Fuente: Expedientes de la Clínica de Anticoagulados del HNGG

5.3. Tiempo en rango terapéutico

El tiempo en rango terapéutico es una medida de la calidad de la anticoagulación, en donde altos valores correlacionan con una adecuada calidad del tratamiento. Los factores que influyen en el TRT aún no son bien comprendidos, por lo que la identificación de los factores que podrían influenciar es importante para guiar la práctica clínica durante el tratamiento(9,54). Múltiples ensayos han analizado diferentes niveles del TRT para determinar la relación con episodios de sangrado y eventos trombóticos. En estudios previos se ha observado una clara correlación entre el TRT y complicaciones. En el estudio SPORTIF III y V se documentó mayor mortalidad y sangrados en sujetos con un TRT menor de 60%. En el estudio ACTIVE-W se observó que la warfarina es superior a aspirina y clopidogrel para prevención de embolismo en FA únicamente si el TRT era superior al 65%. Para efectos del estudio actual se utilizó un corte conservador de 65 según lo recomendado por diferentes ensayos (9,62,70,71).

En el estudio del HNGG el promedio del TRT fue de 52.24 ± 22.63 , sólo el 29.6% de los pacientes presentaron un TRT óptimo (29 sujetos) (Gráfico 2). El resultado del TRT obtenido en este ensayo se encontró por debajo del nivel óptimo lo que documenta un problema persistente ya que coloca a esta población en un riesgo constante de eventos no deseados como son los trombóticos, sangrados, hospitalizaciones y muerte. Es alarmante y demuestra una oportunidad para mejorar la anticoagulación oral en el adulto mayor. Se ha comprobado que un TRT $<58\%$ no genera un beneficio clínico neto según los registros tanto del estudio ACTIVE W como análisis secundarios del ensayo RE-LY (71). Sin embargo, se compara con los estudios a nivel internacional. En el estudio ROCKET-AF se observó en el grupo control en tratamiento con warfarina una media del TRT de 50%(53), otros han presentado TRT mayor según lo descrito en un metaanálisis el cual mostró que en distintos ensayos internacionales prospectivos el TRT fue de 50% a 66% (9,71).

En el análisis de este ensayo se utilizó la prueba de chi-cuadrado como prueba de independencia, obteniendo que, de los 98 pacientes estudiados, 69 de ellos (70.4%) se encontraban con un TRT subóptimo en donde la mayor representación se encontraba en los pacientes de 75 años o más (Gráfico 1). Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el tiempo en rango terapéutico y la edad, donde se puede observar que a mayor edad mayor porcentaje de pacientes con TRT subóptimo en el gráfico 4 ($p=0.028$). En estudios previos realizado en sujetos en anticoagulación con VKA se documentó que pacientes con TRT óptimo eran más jóvenes y que sólo el 48.6% de los mayores de 80 años tenían un TRT adecuado en comparación con un 83.3% de menores de 65 años. En otro estudio realizado por Gómez et al., muestran que la edad mayor se

encuentra asociada con un peor nivel de anticoagulación ($TRT < 60\%$) . Los pacientes con mayor edad tienen un peor control de la anticoagulación, a lo que se asocia un mayor riesgo para eventos trombóticos, generando una predisposición a un riesgo trombótico y hemorrágico constante exponiéndose no solo a complicaciones secundarias por la FA sino también a las asociadas por la anticoagulación. Este vínculo es variable según diferentes estudios en donde algunos han encontrado mejor TRT en mayores por una mejoría en la adherencia en comparación a poblaciones más jóvenes (41,53,54).

Gráfico 3. Pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por FANV, atendidos en la clínica de anticoagulados del HNGG, según TRT. Julio 2018. Agosto 2019. (Distribución porcentual)

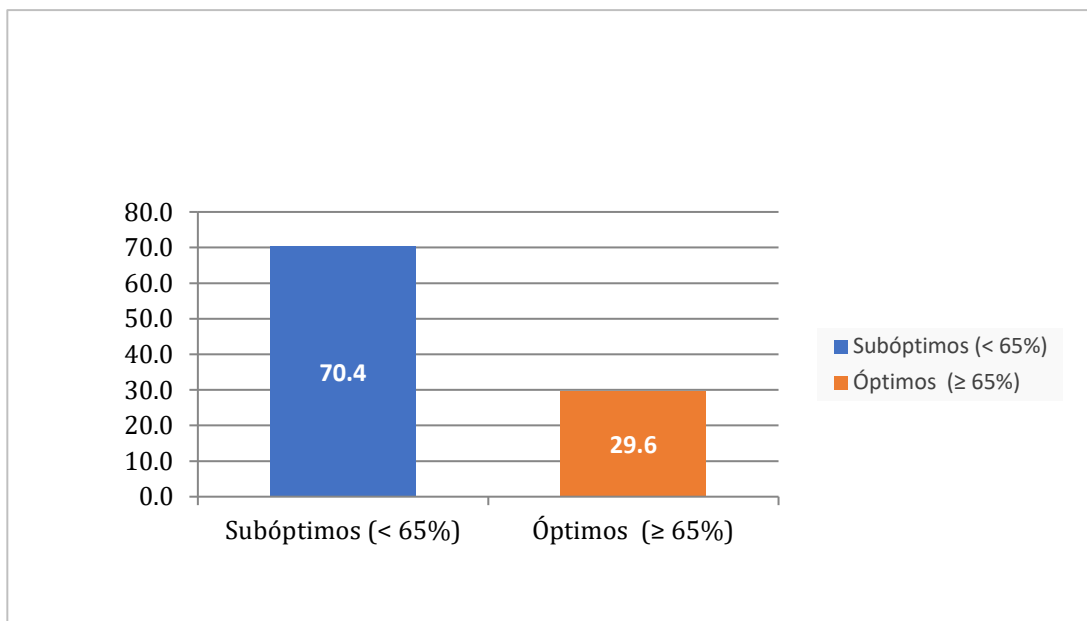
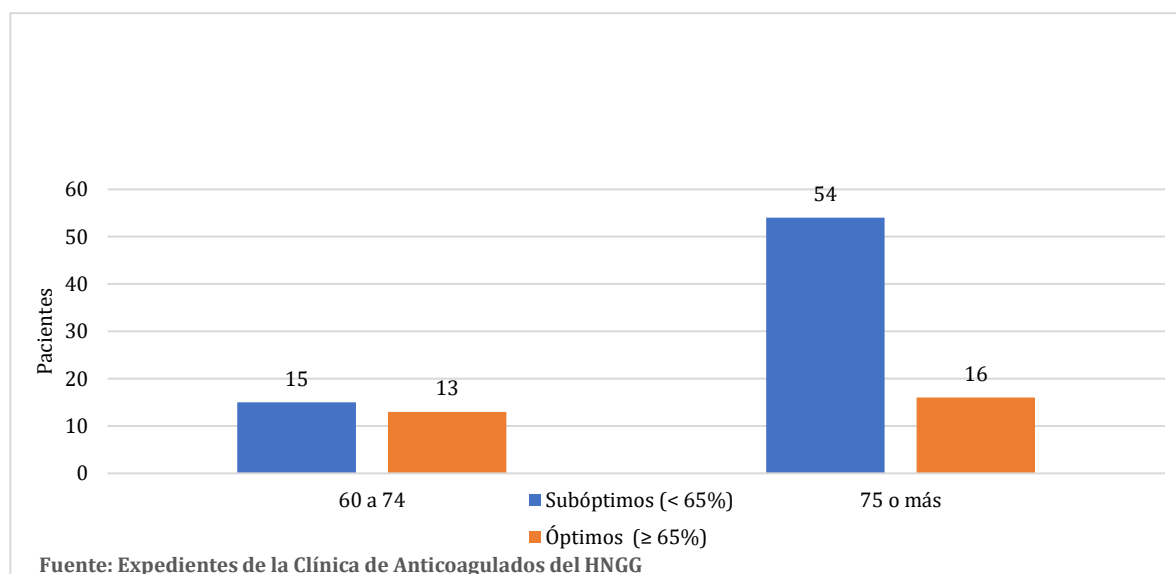


Gráfico 4. Pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por FANV, atendidos en la clínica de anticoagulados del HNGG, por grupo de edad, según TRT. Julio 2018- agosto 2019.
(En valores absolutos)



5.3.1. Correlación del TRT con fármacos

De los pacientes que se encontraban en tratamiento con algún grupo de fármacos 69 sujetos (70%) se encontraban en un TRT subóptimo (Tabla 4). En el gráfico 5 se puede observar mayor representación de pacientes con 2 o más fármacos con TRT subóptimo, sin embargo, no se encontró relación estadísticamente significativa entre el uso de fármacos con interacción con warfarina y TRT subterapéutico ($p = 0.532$) (Tabla 4); es decir, no hubo diferencia en la calidad de anticoagulación con respecto al grupo de fármacos en este estudio. Lo anterior con diferencia de lo documentado en el estudio de

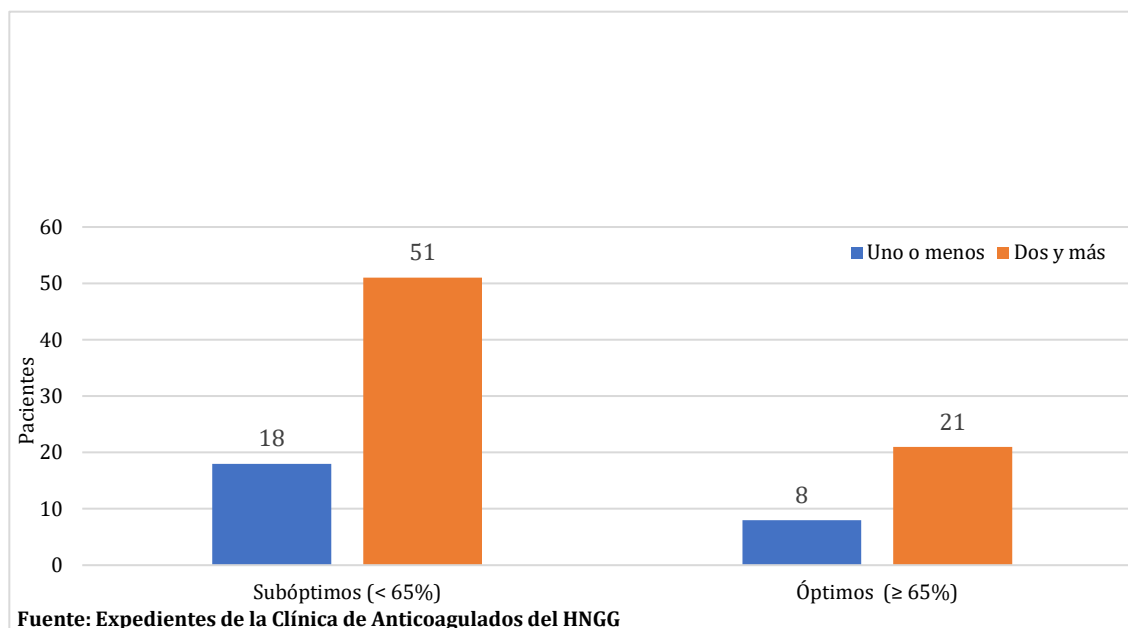
Gómez et al., donde se encontró una asociación estadística entre el TRT subóptimo y el uso de 3 o más fármacos. Es posible que estos los sujetos del presente estudio presenten un hábito regular de la toma de medicamentos de manera crónica por lo que esa estabilidad se puede traducir un nivel de TRT mejor y a su vez que el tamaño de la muestra no haya sido el necesario para encontrar una relación. Sin embargo, según Gómez et al., el aumento en el número de fármacos aumenta el riesgo de efectos adversos y de interacciones farmacológicas, lo que aumenta la complejidad del tratamiento y podría además disminuir la adherencia (15,53).

Tabla 4. Pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por FANV, en la clínica de anticoagulados del HNGG, por cantidad de fármacos utilizados, según TRT.

TRT	Subóptimo (< 65%)		Óptimo (≥ 65%)		Total		Significancia
	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%	
Total	69	100	29	100	98	100	
Uno o menos	18	26.1	8	27.6	26	26.5	p 0,532
Dos y más	51	73.9	21	72.4	72	73.5	

Fuente: Expedientes de la Clínica de Anticoagulados del HNGG

Gráfico 5. Pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por FANV, en la clínica de anticoagulados del HNGG, por cantidad de fármacos utilizados, según TRT. Julio 2018-agosto 2019.

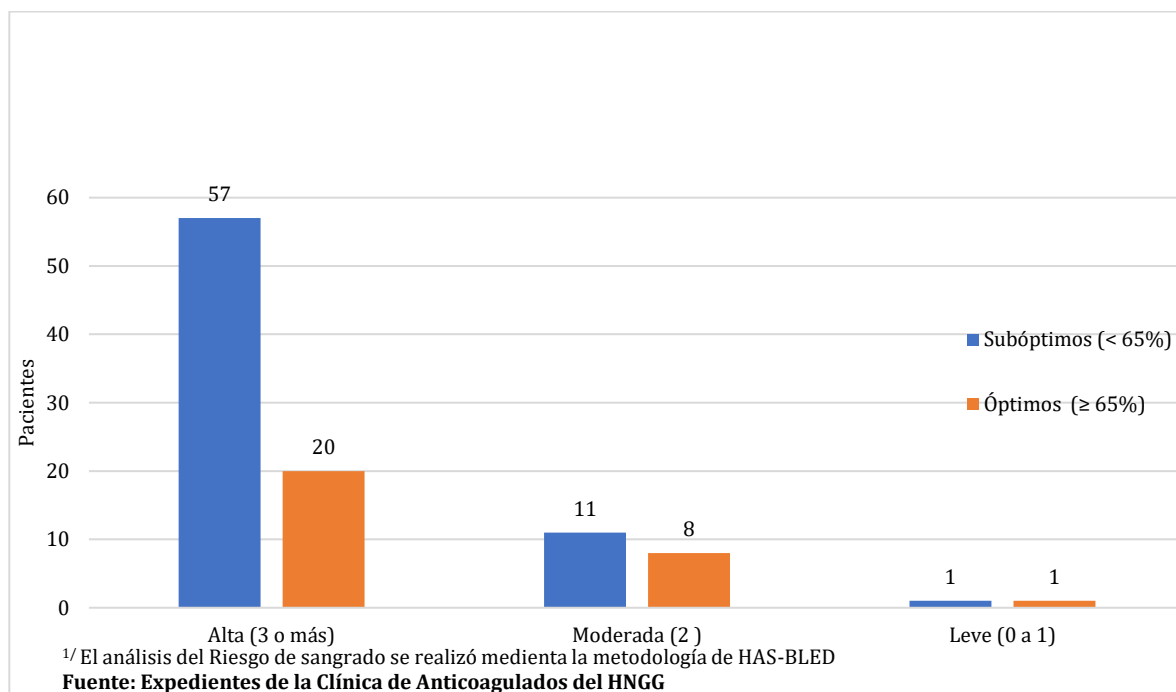


5.3.2. Correlación del TRT según riesgo de sangrado

Los pacientes que presentaron un riesgo alto de sangrado en su mayoría se encontraban con un nivel subóptimo de TRT (Gráfico 6) lo cual concuerda con los descrito por Bernaitis et al que relaciona el puntaje de la escala HAS-BLED para predecir un TRT subóptimo. En el presente estudio no se pudo aplicar la prueba de independencia estadística por presentar un valor menor del 5% en los pacientes con un riesgo de sangrado leve con TRT subóptimo. Mueller et al establecen que un puntaje en la escala HAS-BLED ≥ 3 predice un pobre control con warfarina definido por un TRT subóptimo. Sin embargo, pese a que dicha escala ha sido ampliamente validada para evaluar el riesgo

de sangrado, el potencial de predicción para el control con warfarina aún no ha sido completamente comprobado. En un estudio realizado por Bernaitis et al el cual evaluaba una población caucásica con FA no valvular, encontró que el HAS-BLED calculado al inicio del estudio, sin incluir la labilidad del INR no fue capaz de predecir el control de la anticoagulación. Al recalcular el puntaje HAS- BLED a los 6 meses tomando en consideración la labilidad del INR se encontró mejor correlación con el pobre control de warfarina en aquellos con un puntaje ≥ 3 . Esto podría explicar el por qué en este estudio no se pudo relacionar el HAS-BLED con el TRT, ya que el cálculo se hizo al inicio del tratamiento con AVK por lo que no se incluyó la variabilidad del INR, además del tamaño de la población en estudio que además tuvo una baja representación de la población con riesgo leve de sangrado por lo que no se pudo realizar el análisis estadístico de la manera adecuada (22).

Gráfico 6. Paciente de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por FANV, atendidos en la clínica de anticoagulados del HNFF, por riesgo de sangrado 1/ según TRT. Julio 2018- agosto 2019. (En valor absoluto)



5.3.3. Correlación del TRT con enfermedades crónicas

Se encontró una relación estadísticamente significativa con la presencia tanto de insuficiencia cardíaca ($p = 0.005$) como de enfermedad vascular ($p = 0.035$) y un TRT subóptimo (Tabla 5). De los 25 pacientes que presentaban falla cardíaca, 23 de ellos asociaron un TRT subóptimo. Se observa en el Gráfico 7 que el 92% de los sujetos que presentaban falla cardíaca se encontraban en un rango subterapéutico, al igual que los pacientes con enfermedad vascular, ya que de los 33 que la presentaron 28 estuvieron también con TRT subóptimo (84.8%). Los 4 pacientes con enfermedad hepática presentaron un TRT subóptimo, sin embargo, no se pudo realizar la prueba de

independencia estadística por presentar un valor menor al 5 % en los sujetos con presencia de enfermedad hepática. Tampoco se pudo realizar dicha prueba en los pacientes con HTA ya que los sujetos sin HTA con TRT subóptimo y TRT óptimo representaron un valor menor al 5%. Por lo anterior, no podemos descartar ni confirmar una asociación entre HTA y enfermedad hepática con el valor del TRT. No se encontró ninguna otra relación entre la presencia de enfermedad con el nivel del TRT como se detalla en la Tabla 5.

Al igual que lo encontrado en el presente estudio, la falla cardíaca ha demostrado asociación previa con INR subterapéuticos por lo que se considera un factor de riesgo independiente para TRT bajo. Singer et al. mostraron que los pacientes con insuficiencia cardíaca tenían niveles medios de TTR más bajos (52.9 ± 21.2 vs 59.0 ± 20.7 $p < 0.001$) y Rose et al. encontró que la falla cardíaca se asoció con un control deficiente ($TTR < 60\% = 26.1\%$ vs $TTR > 75\% = 20.5\%$ $p < 0.001$). El antecedente de una admisión hospitalaria por falla cardíaca ha demostrado asociación con TRT bajo como fue demostrado por Lee et al en el 2018. Algunas de las hipótesis que podrían justificar esta asociación es la disminución de la absorción intestinal en los casos de sobrecarga de volumen, y la alteración en la función hepática debido a la insuficiencia cardiaca congestiva lo que podría generar alteración en el metabolismo oxidativo y a su vez una producción insuficiente de factores de la coagulación y plaquetas (3,16,61,63).

Tabla 5. Pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por FANV, atendidos en la clínica de anticoagulados del HNGG, por TRT, según patología registrada. Julio 2018 - agosto 2019.

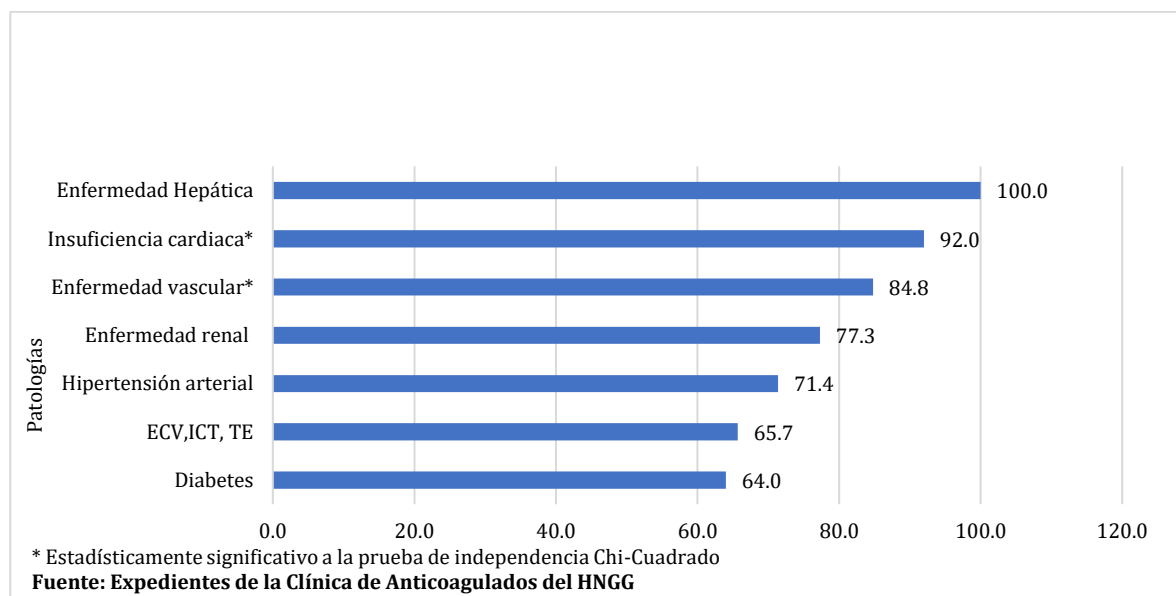
Patologías	TRT Subóptimo (< 65%)	TRT Óptimo (≥ 65%)	Total	Significancia
Insuficiencia cardiaca				
No	46	27	73	0,005 *
Sí	23	2	25	
Hipertensión arterial				
No	4	3	7	a/
Sí	65	26	91	
ECV/ ICT/ TE				
No	46	17	63	0.493
Sí	23	12	35	
Enfermedad vascular				
No	41	24	65	0,035*
Sí	28	5	33	
Historia de diabetes				
No	53	20	73	0.452
Sí	16	9	25	
Enfermedad renal				
No	52	24	76	0.302
Sí	17	5	22	
Enfermedad Hepática				
No	65	29	94	a/
Sí	4	0	4	

* Estadísticamente significativo a la prueba de independencia Chi-Cuadrado

a/ Más del 20% de los datos poseen un valor esperado son menores al 5% por lo que la prueba de independencia no se puede utilizar.

Fuente: Expedientes de la Clínica de Anticoagulados del HNGG

Gráfico 7. Patologías registradas en pacientes de 60 años y más en anticoagulación crónica con warfarina por FANV con TRT subóptimo, atendidos en la clínica de anticoagulados del HNGG. Julio 2018- agosto 2019. (En porcentaje)



Capítulo VI. Conclusiones

1. Los pacientes con FA no valvular anticoagulados con warfarina en la clínica de anticoagulados del Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología de julio del 2018 a agosto del 2019 corresponden en su mayoría a mujeres de 75 o más años con escolaridad primaria o menor.
2. El riesgo trombótico determinado a través del puntaje CHA₂DS₂VASc al inicio de la anticoagulación oral con warfarina en población de estudio corresponde en su mayoría a un riesgo leve.
3. El riesgo de sangrado determinado a través del puntaje HAS-BLED al inicio de la anticoagulación oral con warfarina en la población de estudio corresponde en su mayoría a un riesgo alto, quienes en su mayoría presentaron un TRT subóptimo. No obstante, no se pudo realizar la prueba de independencia estadística por valores menores al 5%.
4. Pacientes con la presencia de insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular se relacionaron con un TRT subóptimo en nuestro estudio, lo que concuerda con la literatura; sin embargo, no se relacionaron las otras enfermedades con niveles más bajos de TRT.
5. El 73% de la población utilizaba 2 o más fármacos de manera concomitante al uso de warfarina. Pese a lo descrito por la literatura, no se encontró relación entre polifarmacia y TRT subóptimo. El fármaco más utilizado fueron los hipolipemiantes, y en segundo lugar los antiplaquetarios.

6. El promedio del TRT en este estudio fue de 52.24 ± 22.63 , donde sólo el 29.6% de los pacientes presentaron un TRT óptimo (29 sujetos), lo cual es comparable a estándares internacionales; sin embargo, se encuentra por debajo del nivel óptimo, aumentando la morbimortalidad de estos pacientes según lo descrito a nivel internacional.

7. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el tiempo en rango terapéutico y la edad, donde se pudo observar que, a mayor edad, mayor porcentaje de pacientes con TRT subóptimo en el ($p=0.028$).

Capítulo VII. Recomendaciones y limitaciones

7.1 Recomendaciones

1. Se recomienda el uso de un software para cálculo y registro del TRT para el monitoreo de la calidad de anticoagulación en la clínica de anticoagulados del hospital Nacional de Geriatria y Gerontología, para optimizar el control del tratamiento con Warfarina y disminuir las complicaciones descritas con niveles subterapéuticos.
2. Se debe de contemplar como una alternativa el tratamiento con DOACs en aquellos pacientes que no logren alcanzar niveles terapéuticos del TRT pese a un adecuado control y adherencia, en caso de no presentar alguna contraindicación para su uso.
3. Se recomienda utilizar escalas de predicción del TRT para realizar un monitoreo más cercano de los pacientes en riesgo. Para la práctica clínica con la consulta llena se podría utilizar como predictor la historia de tres o más cambios en la dosis de warfarina o tres o más cuantificaciones de $INR \leq 1.7$ identificar pacientes con riesgo de un TRT $\leq 65\%$.
4. Se recomienda que todos los miembros del personal de la clínica de anticoagulados, enfermeros, técnicos en farmacia, farmacéuticos, etc, cuenten con educación acerca del manejo de la anticoagulación oral con Warfarina a través de capacitaciones constantes y basadas en la evidencia.

5. Se recomienda ampliar el tiempo de la consulta en la clínica de anticoagulados del Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología para mejorar la atención cara a cara, educación del paciente y revisión de historial de conductas que puedan entorpecer la anticoagulación con Warfarina.

7.2. Limitaciones

1. Las limitaciones del presente estudio se encuentran determinadas por ser un estudio con una muestra pequeña, retrospectivo y unicéntrico, lo que genera poca relevancia estadística y no permite la extrapolación de los resultados a otros centros de anticoagulación.
2. Al ser reportado el valor de INR por parte del laboratorio clínico, en ocasiones se reportaba como mayor a 4, mayor a 5, mayor a 6 y mayor a 8, sin conocer el valor real, por lo que genera un sesgo en el TRT.
3. En algunos pacientes con INR supratrapéutico se colocó vitamina K, generando un descenso abrupto del INR y sesgando la medición del TRT.
4. Se utilizó un estudio ecocardiográfico para determinar la presencia o ausencia de lesión valvular para definir FA valvular versus no valvular, lo cual es un estudio operador dependiente. Se presentó un sujeto con 2 ecocardiogramas realizados por diferentes operadores con resultados diferentes de su valvulopatía.
5. Para determinar el uso de fármacos con interacción conocida con warfarina se realizó revisión del expediente físico y digital; sin embargo, se desconoce la prescripción

de estos medicamentos en otros centros de salud previo al inicio del uso del expediente digital.

6. Para determinar la presencia de etilismo según el puntaje HAS-BLED se requiere de un número determinado de bebidas alcohólicas por semana, las cuales no eran especificadas en el expediente de los sujetos.

Bibliografia

1. Kilickap M, Bosch J, Eikelboom JW, Hart RG. Antithrombotic Treatments for Stroke Prevention in Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Drugs and Doses. *Can J Cardiol* [Internet]. 2016;32(9):1108–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2016.06.003>
2. Potpara TS, Lip GYHH. Oral Anticoagulant Therapy in Atrial Fibrillation Patients at High Stroke and Bleeding Risk. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2015 Sep 1;58(2):177–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2015.07.003>
3. Freedman B, Potpara TS, Lip GYHH. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet* [Internet]. 2016;388(10046):806–17. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31257-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31257-0)
4. Phelps E, Delate T, Witt DM, Shaw PB, McCool KH, Clark NP. Effect of increased time in the therapeutic range on atrial fibrillation outcomes within a centralized anticoagulation service. *Thromb Res* [Internet]. 2018 Mar 1;163(January):54–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.024>
5. Vijenthira A, Le Gal G, Castellucci LA, Carrier M. Defining time in therapeutic range for busy clinicians: frequency of dose changes is a good surrogate marker to identify patients with suboptimal anticoagulation with warfarin. *Thromb Res* [Internet]. 2014;134(3):584–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2014.06.024>
6. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in the elderly. *J Am Coll*

- Cardiol [Internet]. 2010;56(21):1683–92. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.063>
7. Porter A, Kennard D, Lang SJ, Levy S, Wang Q, Chua E. International normalised ratio stability in patients aged 80 years and over taking warfarin for non-valvular atrial fibrillation. Eur Geriatr Med [Internet]. 2016 Sep 1;7(5):411–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurger.2016.07.002>
 8. Deitelzweig S, Evans M, Hillson E, Trocio J, Bruno A, Tan W, et al. Does Warfarin Time-in-Therapeutic Range Affect Healthcare Resource Utilization and Costs Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients in the U.S.? J Am Coll Cardiol [Internet]. 2015;65(10):A1515. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109715615157>
 9. Tajer C, Ceresetto J, Bottaro FJ, Martí A, Casey M. Assessment of the Quality of Chronic Anticoagulation Control with Time in Therapeutic Range in Atrial Fibrillation Patients Treated with Vitamin K Antagonists by Hemostasis Specialists: The TERRA Registry: Tiempo en rango en la República Argentina. Clin Appl Thromb. 2017;23(5):445–53.
 10. Riesgo García A. Manejo clínico de las mujeres que consultan en urgencias por patología cardiovascular: ¿existen diferencias respecto a los hombres? Emergencias. 2012;24(4):325–31.
 11. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, Mcmanus DD, et al. 50 year trends in atrial fi brillation prevalence , incidence , risk factors , and mortality in the Framingham Heart Study : a cohort study. Lancet [Internet]. 2015 Jul 11;6736(14):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140->

6736(14)61774-8

12. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Europ. Eur Heart J. 2016 Jan 1;37(38):1–90.
13. Auricular CS-E-F. Fibrilación Auricular Estándar de Calidad SEC. Soc Española Cardiol. 2015;1–73.
14. Alberto C, Rodriguez P, Roberto L, Sequiera V. Tratamiento agudo de la fibrilación auricular. Rev Medica Csota Rica y Centroam. 2016;13(620):677–81.
15. Parks AL, Fang MC. Anticoagulation in Older Adults with Multimorbidity. Clin Geriatr Med [Internet]. 2016 May 1;32(2):331–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2016.01.003>
16. Rosa-Jiménez F, Montijano Cabrera AM, Ília Herráiz Montalvo C, Zambrana García JL. ¿Solicitan las mujeres más consultas al área médica que los hombres? An Med Interna. 2005;22(11):515–9.
17. Chen P, Chen LS, Fishbein MC, Lin S, Nattel S. Pathophysiology and Therapy. Circ Res. 2014;1500–15.
18. Gan C, Bs C, Alasady M, Mbc HB, Lau DH, Leong DP, et al. Effect of Atrial Fibrillation on Atrial Thrombogenesis in Humans : Impact of Rate and Rhythm. JAC [Internet]. 2013;61(8):852–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.046>
19. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA2DS 2 -VASc and HAS-BLED scores to aid

- decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2012 Aug 14;126(7):860–5.
20. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2019.
 21. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692–4.
 22. Bernaitis N, Ching CK, Chen L, Hon JS, Teo SC, Badrick T, et al. A High HASBLED Score Identifies Poor Warfarin Control in Patients Treated for Non-Valvular Atrial Fibrillation in Australia and Singapore. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017 Dec 1;121(6):499–504.
 23. Rojas-Fernandez CH, Goh J, Hartwick J, Auber R, Zarrin A, Warkentin M, et al. Assessment of Oral Anticoagulant Use in Residents of Long-Term Care Homes: Evidence for Contemporary Suboptimal Use. *Ann Pharmacother*. 2017 Dec 1;51(12):1053–62.
 24. C.T. January, S. Wann WGS. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *JACC*. 2014;64.
 25. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoff EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955–62.
 26. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et

- al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2011;123:2363–72.
27. Goodman SG, Ms C, Wojdyla DM, Piccini JP, White HD, Ds C, et al. Factors Associated With Major Bleeding Events Insights From the ROCKET AF Trial (Rivaroxaban Once-daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 11;63(9):891–900.
 28. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Strokeand Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation):Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 27;63(20):2141–7.
 29. Halvorsen S, Atar D, Yang H, Caterina R De, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation : observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014 Jul 21;35(28):1864–72.
 30. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared With Warfarin Among Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily , Oral , Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Emboli. *Circ AHA*. 2014;130:138–46.
 31. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: Current

- status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(8):1736–45.
32. Bauersachs RM. Use of anticoagulants in elderly patients. *Thromb Res* [Internet]. 2012 Feb;129(2):107–15. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.09.013>
 33. Aristizábal JM, Restrepo AM, Uribe W, Medina E, Marín JE, Velásquez JE, et al. Consideraciones prácticas para el uso de los nuevos anticoagulantes orales. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2012;19(3):135–41. Available from:
[http://dx.doi.org/10.1016/S0120-5633\(12\)70120-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0120-5633(12)70120-1)
 34. Pérez Jaen M. Anticoagulantes Orales Directos. *Rev Médica Sinerg.* 2017;2(7):17–21.
 35. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev* [Internet]. 2017;31(4):193–203. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.001>
 36. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Am Coll Chest Physicians.* 2012;11(2 SUPPL.):e44S-e88S.
 37. Grover SP, Mackman N. Tissue Factor An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2018 Apr 1;38(7126):709–25.
 38. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093–104.

39. Perzborn E, Gruber A, Tinel H, Marzec UM, Buetehorn U, Buchmuelle A, et al. Reversal of rivaroxaban anticoagulation by haemostatic agents in rats and primates. *Thromb Haemost.* 2013;110(1):162–72.
40. Lu G, Deguzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* [Internet]. 2013;19(4):446–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3102>
41. Vásquez E, Alania E, Francisco G. Tiempo en Rango terapéutico de los pacientes en tratamiento con acenocumarol en la práctica clínica diaria. *Rev Española Cardiol.* 2012;6000.
42. Nieuwlaat R, Connolly BJ, Hubers LM, Cuddy SM, Eikelboom JW, Yusuf S, et al. Quality of individual INR control and the risk of stroke and bleeding events in atrial fibrillation patients: A nested case control analysis of the ACTIVE W study. *Thromb Res* [Internet]. 2012 Jun;129(6):715–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.08.024>
43. Christos S, Naples R. Anticoagulation reversal and treatment strategies in major bleeding: Update 2016. *West J Emerg Med.* 2016;17(3):264–70.
44. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2413–24.
45. Pollack C V., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015;373(6):511–20.
46. Andreotti F, Rocca B, Husted S, Ajjan RA, Berg J Ten, Cattaneo M, et al.

- Antithrombotic therapy in the elderly: Expert position paper of the European society of cardiology working group on thrombosis. *Eur Heart J*. 2015 Dec 7;36(46):3238–49.
47. Banerjee A, Clementy N, Haguenoer K, Fauchier L, Lip GYH. Prior History of Falls and Risk of Outcomes in Atrial Fibrillation : The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Am J Med* [Internet]. 2014 Oct 1;127(10):972–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.05.035>
 48. Walraven C Van, Hart RG, Singer DE. Oral Anticoagulants vs Aspirin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2015;288(19).
 49. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fi brillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study , BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2007;370:493–503. Available from: www.thelancet.com
 50. Amar Rash, Tom Downes RP. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing*. 2007;151–6.
 51. Razouki Z, Ozonoff A, Zhao S, Jasuja GK, Rose AJ. Improving quality measurement for anticoagulation adding international normalized ratio variability to percent time in therapeutic range. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(5):664–9.
 52. Reges O, Leibowitz M, Hoshen M, Arnson Y, Balicer R, Haim M. Time in Therapeutic Range (Ttr): Analysis in a Large Observational Cohort Taking

- Warfarin for Chads2 Measured Risk in Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2016;67(13):883. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109716308841>
53. Gómez DA, Peixoto S, Enf L, Azcúnaga M. Calidad de la anticoagulación oral con warfarina en una policlínica de cardiología: porcentaje de tiempo en rango terapéutico. Rev Uruguay Cardiol. 2014;29(3):311–6.
 54. Marcatto LR, Sacilotto L, Darrieux FC da C, Hachul DT, Scanavacca MI, Krieger JE, et al. Age is associated with time in therapeutic range for warfarin therapy in patients with atrial fibrillation. Oncotarget [Internet]. 2016;7(34):54194–9. Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/10944>
 55. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse H-F, Husted S, et al. Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control. Arch Intern Med [Internet]. 2007;167:239–45. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
 56. Madhavan M, Kapa S, Roger V, Weston S, Killian JM, Asirvatham S, et al. Time in Therapeutic Range Predicts Mortality and Cerebrovascular Events in Atrial Fibrillation Patients Treated With Warfarin. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2017;69(11, Supplement):501. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109717338901>
 57. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation Control and Prediction of Adverse Events in Patients With Atrial Fibrillation A Systematic Review. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2015;1:84–91.

58. Aspinall SL, Zhao X, Handler SM, Stone RA, Kosmoski JC, Libby EA, et al. The Quality of Warfarin Prescribing and Monitoring in Veterans Affairs Nursing Homes. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Aug;58(8):1475–80.
59. De Barros P, Szejder H, Vasconcellos R, Charles G, Mendonca-Filho H-T, Mardekian J, et al. Quality of Anticoagulation Management in Warfarin Treated Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation: a Descriptive Real-World Study in a Private Setting in Brazil. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2018;71(11):A376. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109718309173>
60. Okamura K, Komatsu T, Yamashita T. Time in the Therapeutic Range During Warfarin Therapy in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2011;75(September).
61. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G, et al. Impact of Global Geographic Region on Time in Therapeutic Range on Warfarin Anticoagulant Therapy : Data From the ROCKET AF Clinical Trial. *J Am Hear Assoc*. 2013;(112):1–15.
62. Cowan C, Campbell J, Cheong V. Atrial fibrillation : management. *Clinical Guideline*. 2019 p. 1–47.
63. Lee T, Qian M, Lip G. Heart Failure and Quality of Warfarin Anticoagulation Control (From the WARCE Trial). *Am J Cardiol*. 2018;122(5):821–7.
64. Solano MH, Mendieta FA. Adherencia al tratamiento anticoagulante. *Repert Med y Cirugía [Internet]*. 2014;23(3):189–98. Available from: <http://www.fucsalud.edu.co/sites/default/files/2017-01/ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE .pdf>

65. Gadisseur APA, Kaptein AA, Breukink-Engbers WGM, Van Der Meer FJM, Rosendaal FR. Patient self-management of oral anticoagulant care vs. management by specialized anticoagulation clinics: Positive effects on quality of life. *J Thromb Haemost*. 2004;2(4):584–91.
66. Hailemariam DA, Shan X, Chung SH, Khasawneh MT, Lukesh W, Park A, et al. Developing an appropriate staff mix for anticoagulation clinics: functional job analysis approach. *J Ind Eng Int [Internet]*. 2019;15(1):103–18. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40092-018-0267-5>
67. Rose AJ, Petrakis BA, Callahan P, Mambourg S, Patel D, Hylek EM, et al. Organizational characteristics of high- and low-performing anticoagulation clinics in the veterans health administration. *Health Serv Res*. 2012;47(4):1541–60.
68. Barnes GD, Kline-Rogers E, Graves C, Puroll E, Gu X, Townsend K, et al. Structure and function of anticoagulation clinics in the United States: an AC forum membership survey [Internet]. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* Springer US; 2018 p. 7–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-018-1652-z>
69. Hassan S, Naboush A, Radbel J, Asaad R, Alkaied H, Demissie S, et al. Telephone-based anticoagulation management in the homebound setting: A retrospective observational study. *Int J Gen Med*. 2013;6:869–75.
70. Alfaro E, Avendaño C, Calvo G. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. 2016 p. 1–

11.

71. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J* [Internet]. 2015;170(1):141-148.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.03.017>

7.7.	Historia de diabetes	0.No__ 0 pts	1.Si__ 1 pts	99.No indica
7.8.	Puntaje Total	__ Riesgo leve/moderado __ Riesgo moderado/alto __		
8.	RIESGO DE SANGRADO HAS-BLED			
8.1.	HTA	0.No__ 0 pts	1.Si__ 1 pts	99.No indica
8.2.	Enfermedad renal	0.No__ 0 pts	1.Si__ 1 pts	99.No indica
8.3.	Enfermedad hepática	0.No__ 0 pts	1.Si__ 1 pts	99.No indica
8.4.	Historia de ECV	0.No__ 0 pts	1.Si__ 1 pts	99.No indica
8.5.	Sangrado mayor previo o predisposición a sagrado	0.No__ 0 pts	1.Si__ 1 pts	99.No indica
8.6.	INR labi	0.No__ 0 pts	1.Si__ 1 pts	99.No indica
8.7.	Mayor de 65 años	0.No__ 0 pts	1.Si__ 1 pts	99.No indica
8.8.	Uso de medicamentos que predisponen a sagrado	0.No__ 0 pts	1.Si__ 1 pts	99.No indica
8.9.	Etilismo	0.No__ 0 pts	1.Si__ 1 pts	99.No indica
8.10.	Puntaje total:	__ 1 pto bajo riesgo __ 2 pts riesgo moderado __ 3-9 pts alto riesgo __		
9.	TIEMPO EN RANGO TERAPÉUTICO			
9.1.	Método de Rosendaal			
9.2.	Resultado de INR			
	Consulta #1	Consulta #5		
	Consulta #2	Consulta #6		
	Consulta #3	Consulta #7		
	Consulta #4	Consulta #8		

Anexo 2. Carta de revisión filológica

San José, 10 de julio 2019

Carta de revisión filológica

Señores (as)

Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Geriatria y Gerontología
Universidad de Costa Rica

Estimados (as) señores (as):

Por este medio yo, Roy Mauricio Chaves Fernández, filólogo incorporado (a) a la Asociación de Filólogos con el número de carné **0153**, vecino (a) de **Heredia**, portador de la cédula de identidad **1-1398-0637**, hago constar:

1. Que he revisado el Informe final del proyecto **Evaluación del tiempo en rango terapéutico en adultos mayores de 60 años en anticoagulación crónica con warfarina por fibrilación auricular no valvular**, en la Clínica de anticoagulados del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología de julio del 2018 a agosto del 2019, Costa Rica, elaborado por Gloriana Navarro Umaña.
2. Que se le han hecho las correcciones pertinentes en los niveles de acentuación, ortografía, puntuación, concordancia gramatical, morfosintaxis y otras del campo filológico, así como las observaciones necesarias para el uso adecuado de las referencias bibliográficas. Por lo tanto, con los cambios aplicados, considero que se encuentra en condición de ser presentado.

Atentamente,

M.L. Mauricio Chaves Fernández

Cédula: 1-1398-0637

Carné 153**Filólogo (a)**